

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1980 - N° 345

**CRITERES PRETHERAPEUTIQUES
D'EFFICACITE
DE TROIS MONOTHERAPIES
ANTI-HYPERTENSIVES.**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 26 Septembre 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Rémi CAHEN

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 5 Mars 1950

à LAUSANNE (Suisse)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554211_0036

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1980 - N°

**CRITERES PRETHERAPEUTIQUES
D'EFFICACITE
DE TROIS MONOTHERAPIES
ANTI-HYPERTENSIVES.**



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Septembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Rémi CAHEN

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 5 Mars 1950

à LAUSANNE (Suisse)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1980 - N°

CRITERES PRETHERAPEUTIQUES
D'EFFICACITE
DE TROIS MONOTHERAPIES
ANTI-HYPERTENSIVES.



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 26 Septembre 1980
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

RÉMI CAHEN

né le 2 Mars 1950

à LAUSANNE (Suisse)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON I

Président honoraire : M. le Professeur J. BOLDIN.

Président : M. le Professeur D. GERMAIN.

Premier Vice-Président : M. le Professeur M. DUFAY.

Deuxième Vice-Président : M. J.C. DUPLAN, M.A.

Troisième Vice-Président : Melle ECHALLON, étudiante.

Secrétaire Général de l'Université : M. J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE M. le Professeur Paul ZECH
U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL M. le Professeur René MORNEX
U.E.R. de Médecine LYON-NORD M. Yves MINAIRE, M.C.A.
U.E.R. de Médecine LYON-SUD M. le Professeur Jean NORMAND
U.E.R. Faculté de Pharmacie M. le Professeur C.A. BIZOLLON
U.E.R. de Techniques de Réadaptation .. M. le Professeur Alain MORGON
U.E.R. de Biologie Humaine M. Jean-Pierre REVILLARD, M.C.A.
U.E.R. E.P.S. M. Albert MILLON, prof. d'E.P.S.
U.E.R. Faculté d'Odontologie de Lyon .. M. le Professeur Jean PARRET
U.E.R. de Mathématiques M. le Professeur Philippe PICARD
U.E.R. de Physique M. le Professeur Jean DELMAU
U.E.R. de Chimie et Biochimie Madame Annick VARAGNAT, M.A.
U.E.R. des Sciences de la Nature M. le Professeur Yves LEMOIGNE
U.E.R. de Sciences Physiologiques Melle le Professeur J.F. WORBE
U.E.R. de Physique Nucléaire M. le Professeur Mark GUSAKOW
I.U.T. I M. le Professeur Albert VILLE
I.U.T. II M. J. GALLET, Directeur ENSAM
Observatoire de Lyon M. G. MONNET, Astronome Adjoint
U.E.R. de Mécanique Melle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

Examineurs de la Thèse

Président : Monsieur le Professeur J. NORMAND

Assesseurs : Monsieur le Professeur B. FRANCOIS

Monsieur le Professeur J. DELAYE

Monsieur le Docteur H. MILON, Maître de Conférences Agrégé

A mes Parents auxquels je dois tout.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde
affection.

A ma famille

A mes amis.

A Notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. NORMAND

Au cours d'un semestre d'internat passé dans son service nous avons pu apprécier la clarté de son enseignement et son goût du didactisme.

Il nous a toujours accueilli avec bienveillance.

Il nous honore beaucoup en ayant accepté la présidence de cette thèse. Nous l'en remercions très vivement.

A Monsieur le Professeur B. FRANCOIS

Il nous a confié ce travail et nous a aidé de ses conseils éclairés.

Interne dans son service, nous avons apprécié la rigueur de son raisonnement et ses grandes qualités de travail.

C'est à une fonction nouvelle qu'il nous forme et nous le remercions de nous accepter à ses côtés.

Qu'il veuille être assuré de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur J. DELAYE

Nous lui sommes reconnaissant de l'enseignement qu'il nous a prodigué tout au long d'un semestre passionnant qui nous a paru bien trop court.

Nous avons été séduit par la précision de son raisonnement, son grand sens clinique et ses qualités humaines.

Qu'il veuille être assuré de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé H. MILON

Nous connaissons sa grande expérience de l'hypertension artérielle et nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat :

Monsieur le Professeur M. PONT
Monsieur le Professeur J. SOUSTELLE
Monsieur le Professeur J. PERRIN
Monsieur le Professeur J.P. ARCHIMBAUD
Monsieur le Professeur M. JEUNE
Monsieur le Docteur M. DAVID (M.C.A.)
Monsieur le Professeur M. GIRARD
Monsieur le Professeur A. BERTOYE
Monsieur le Docteur J.L. BERTRAND (M.C.A.)

Internat :

Monsieur le Professeur L. ROCHE
Monsieur le Professeur J. MOTIN
Monsieur le Docteur P. BOULETREAU (M.C.A.)
Monsieur le Professeur G. DESPIERRE
Monsieur le Docteur J. ORGIAZZI (M.C.A.)
Monsieur le Professeur H. VERNEYRE
Monsieur le Professeur A. GARDE
Monsieur le Docteur P. TROUILLAS (M.C.A.)
Monsieur le Professeur B. FRANCOIS
Monsieur le Professeur J. NORMAND
Monsieur le Professeur A. BERTOYE
Monsieur le Docteur D. ROBERT (M.C.A.)
Monsieur le Professeur J. DELAYE

Nous remercions Monsieur le Professeur SITE et toute l'équipe du Service d'Informatique Médicale qui nous ont permis l'étude statistique.

Nous remercions le Docteur FAKHRI de l'aide qu'il nous a apportée pour la réalisation de ce travail.

I N T R O D U C T I O N

De nombreux agents antihypertenseurs sont proposés au thérapeute, mais dont l'efficacité sur les chiffres tensionnels n'est pas prévisible. Aussi le clinicien se voit souvent contraint de changer de médicament ou de recourir à une association d'antihypertenseurs.

Dans notre travail, nous nous sommes proposés de déterminer s'il était possible de prévoir avant tout traitement l'efficacité d'une monothérapie antihypertensive.

A partir de 37 dossiers de malades hypertendus, nous avons dressé à l'aide de plusieurs critères, un profil de chaque patient. Trois groupes d'inégale importance ont été traités par 3 monothérapies différentes. Nous avons recherché d'éventuelles corrélations entre ces critères de départ et l'efficacité ultérieure du traitement.

Il s'agit donc d'une étude rétrospective, le but à atteindre étant le choix d'un traitement antihypertenseur en fonction de paramètres préthérapeutiques.

MATERIEL ET METHODES D'ETUDE

I - MATERIEL D'ETUDE

Nous avons utilisé 37 dossiers de malades hypertendus hospitalisés dans le service du Professeur B. FRANCOIS à l'hôpital de Antiquaille et suivis à la consultation du service.

Ces 37 patients se répartissent en 25 hommes et 12 femmes dont l'âge moyen est de 43,7 ans avec des extrêmes de 20 et 67 ans.

L'âge moyen des hommes est de 41 ans avec des extrêmes de 20 et 60 ans, celui des femmes de 49,5 ans avec des extrêmes de 23 et 67 ans.

Le critère d'inclusion dans l'étude était la constatation à des examens répétés de chiffres de pression artérielle systolique (PAS) supérieurs à 160 mm de mercure et/ou de pression artérielle diastolique (PAD) supérieurs à 95 mm de mercure en décubitus. Toutefois 3 patients présentant une hypertension artérielle labile ont été inclus dans l'étude.

Tous les patients sauf 1 avaient une hypertension minime ou modérée (PAD $\leq$ 125 mm de mercure) dont le retentissement viscéral était nul (stade I de l'OMS) ou discret : fond d'oeil stade 1 ou 2, léger retentissement ventriculaire gauche à l'ECG (stade II de l'OMS).

II - METHODES D'ETUDES

1 - TECHNIQUE DE PRISE DE LA PRESSION ARTERIELLE

La pression artérielle a été prise à l'aide d'un manomètre à mercure en position couchée et debout. La pression artérielle diastolique était repérée à la phase 5 de KOROTKOW. Les valeurs retenues avant tout traitement sont la moyenne d'au moins 10 mesures dans chaque position.

En consultation la pression artérielle était prise aux
2 bras :

- après 10 minutes de repos en décubitus ;
- après 3 minutes d'orthostatisme.

2 - CRITERES DE DEPART

Nous avons envisagé 43 critères d'ordre manométrique, clinique biologique ainsi que des épreuves d'effort dynamiques et statiques et la mesure des intervalles de temps systoliques.

La mesure de tous ces critères initiaux a été faite dans des conditions basales, en l'absence de tout traitement depuis au moins 15 jours et sous un régime normosodé (6 à 8 g de sel par 24 heures.)

a/ Critères manométriques et fréquence cardiaque

1 - Pression artérielle systolique (PAS) de décubitus exprimée en mm de mercure et mesurée après au moins 10 minutes de repos sur le dos ;

2 - Pression artérielle diastolique (PAD) de décubitus mesurée dans les mêmes conditions.

3 - Pression artérielle moyenne (PAM) de décubitus exprimée en mm de mercure, correspondant à la somme de la pression diastolique et du tiers de la pression différentielle.

4 - Pression artérielle systolique en orthostatisme exprimée en mm de mercure, mesurée après 3 minutes de position debout.

5 - Pression artérielle diastolique en orthostatisme mesurée dans les mêmes conditions.

6 - Pression artérielle moyenne en orthostatisme correspondant à la somme de la pression artérielle diastolique et du tiers de la PA différentielle.

7 - Fréquence cardiaque après 10 minutes de décubitus.

8 - Fréquence cardiaque après 3 minutes d'orthostatisme.

b/ Critères cliniques

9 - Présence ou absence d'antécédents familiaux d'hypertension.

10 - Age de découverte de l'hypertension artérielle.

11 - Durée apparente d'évolution de l'hypertension artérielle.

Il s'agit de la période comprise entre la date approximative de découverte de l'hypertension et le début d'observation et de traitement dans le service.

12 - Etiologie probable de l'hypertension artérielle
Nous répartissons les patients selon 2 types étiologique d'HTA :

- les HTA d'allure essentielle (31 cas) ;
- les HTA d'origine rénale (6 cas) comprenant 3 HTA réno-vasculaires, une glomérulo-néphrite chronique, une pyélonéphrite chronique

et une polykystose rénale.

13 - Age des patients au moment du traitement

14 - Sexe

15 - Rapport du poids observé sur le poids théorique calculé d'après la formule de LORENTZ.

c/ Critères biologiques

16 - créatininémie exprimée en micromoles/l

valeurs normales $\leq 105 \mu\text{mol/l}$ (femmes)

$\leq 120 \mu\text{mol/l}$ (hommes).

17 - Clearance de la créatinine endogène rapportée à la surface corporelle, exprimée en ml/mn. La fonction rénale est normale si la clearance est $> 88 \text{ ml/mn}$ (hommes)
 $> 75 \text{ ml/mn}$ (femmes).

18 - Uricémie exprimée en micromoles/l

valeurs normales comprises entre 150-350 (femmes)

200-420 (hommes)

19 - Activité Rénine plasmatique (ARP) en position couchée, à 7 heures le matin, après une nuit de décubitus, exprimée en ng/ml/h. L'ARP a été déterminée par une technique radioimmunologique utilisant la libération de l'angiotensive I (95). Avec SASSARD et coll. nous considérerons comme normal un taux de rénine plasmatique compris entre 0,9 et 2,1 ng/ml/h en régime normosodé (81).

Dans notre travail la natriurèse des 24 heures a été mesurée pendant les 3 jours encadrant la mesure de l'ARP et la valeur retenue a été la moyenne des 3 mesures sous un apport sodé de 6 à 8 g par 24 heures.

20 - Stimulation de l'ARP mesurée à 8 heures du matin après une heure d'orthostatisme actif et exprimée en ng/ml/h. Une stimulation normale est définie par SASSARD et coll. (81) par un taux au moins triple de la valeur du décubitus.

21 - Rapport de l'ARP stimulée par l'orthostatisme sur la valeur de l'ARP en décubitus exprimée en %.

22 - Stimulation de l'ARP par le Furosémide, la prise de sang étant faite à 8h 30 le matin, après 1h 30 d'orthostatisme et 30 minutes après l'injection intra-veineuse de 20 mg de Furosémide. Le résultat est exprimé par la valeur absolue de l'ARP en ng/ml/h.

23 - Rapport de l'ARP stimulée par le Furosémide sur la valeur de l'ARP en décubitus, exprimée en %.

24 - Taux d'aldostérone plasmatique de décubitus exprimé en pmol/m.

Ce taux a été déterminé par un dosage radio-immunologique en phase solide (8). Avec BIZOLLON, nous définirons comme normal un taux d'aldostérone compris entre 40 et 85 pmol en décubitus.

25 - Stimulation de l'Aldostérone plasmatique par l'orthostatisme exprimée en pmol/l.

SASSARD et coll. (81) considèrent comme une stimulation normale de l'aldostérone plasmatique après 60 minutes d'orthostatisme, un taux égal au moins à 3 fois la valeur de décubitus. Pour BIZOLLON, les valeurs normales de l'aldostéronémie en orthostatisme sont comprises entre 275 et 415 pmol/l.

26 - Rapport de l'aldostérone plasmatique stimulée par l'orthostatisme sur l'aldostérone plasmatique en décubitus exprimé en %.

27 - Stimulation de l'aldostérone par le Furosémide, la prise de sang étant faite à 8h 30 le matin après 1h 30 d'orthostatisme et 30 minutes après l'injection intraveineuse de 20 mg de Furosémide. Le résultat est exprimé en pmol/ml.

28 - Rapport de l'aldostérone plasmatique stimulée par le Furosémide sur l'aldostérone plasmatique en décubitus, exprimé en %.

29 - Catécholamines urinaires totales exprimées en $\mu\text{g}/24 \text{ h}$. Les dosages ont été effectués selon la technique d'isolation sur colonne de résine (7). Les valeurs considérées comme normales sont celles du Laboratoire d'Analyses de l'hôpital de l'Antiquaille (50 - 100 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$).

30 - Métanéphrines urinaires de 24 heures, dont le taux normal pour le laboratoire de l'hôpital de l'Antiquaille est de $604 \pm 172 \mu\text{g}/24 \text{ h}$.

31 - Taux de Prolactine plasmatique, exprimé en $\mu\text{g}/\text{l}$ dont la valeur normale est de $10,5 \pm 3 \mu\text{g}/\text{l}$.

32 - Epreuve d'effort dynamique sur bicyclette ergométrique :

Méthodologie : (84)

- L'épreuve était récusée si

- antécédents coronariens ;
- insuffisance cardiaque ;
- valvulopathie ;
- troubles du rythme ou de la conduction ;
- PAS > 200 mm mercure
- Etat fébrile, anémie sévère.

- Avant le début de l'épreuve proprement dite, le patient pédalait pendant 2 minutes, en roue libre, à une vitesse de 50-60 tours/minute (vitesse maintenue tout le long de l'épreuve).

L'ECG était enregistré en continu.

- La charge de départ était de 50 watts chez la femme et 75 watts chez l'homme. Le patient pédalait pendant 5 minutes avec la charge de départ. Au bout des 5 minutes, prise de PA et FC. Repos de 3 minutes.

La charge était augmentée régulièrement de 25 w ou 50 w selon la tolérance de la charge précédente. La PAS, le PAD et la FC étaient notées à la fin de chaque palier de 5 minutes et après chaque repos de 3 minutes.

- Critères ou causes d'arrêt :

- FC supérieure à la fréquence maximale théorique

pour l'âge ;

- PAS abaissée de plus de 50 mm ou atteignant des chiffres supérieurs à 250 mm de mercure.

- Intolérance (douleur angineuse, dyspnée intense, malaise, lipothymie, syncope, anomalies E.C.G.).

- ou épuisement.

Les valeurs retenues étaient celles mesurées à la fin de l'effort maximum (PAS, PAD, PAM, FC, index de consommation myocardique d'oxygène défini par le produit PAS x FC) ainsi que la variation de ces paramètres à l'effort maximum par rapport aux valeurs de repos.

On pouvait ainsi pour chaque sujet déterminer le profil tensionnel lors de l'effort dynamique.

Quarante cinq sujets témoins normotendus (25 hommes et 20 femmes) ont également été soumis à l'épreuve sur bicyclette ergométrique de façon à définir les critères de normalité.

33 - Epreuve d'effort isométrique :

Il s'agit d'une épreuve d'agrippement au vigoromètre pendant 1 minute avec une puissance égale à 50 % de la puissance maximale volontaire (45) chez un sujet assis, puis repos de 2 minutes et deuxième agrippement identique au premier suivi d'un deuxième repos de 2 minutes.

La PAS, la PAD et la FC sont notées à la fin des 2 agrippements et des 2 périodes de repos.

Les paramètres retenus sont la moyenne des 2 variations de la PAS, de la PAD et de la FC entre l'agrippement et le repos précédent.

Quarante cinq sujets témoins normotendus (25 hommes et 20 femmes) ont également été soumis à l'épreuve d'agrippement de façon à définir les critères de normalité.

34 - Mesure par mécanogrammes externes des intervalles de temps systolique et du rapport $\frac{\text{temps de pré-éjection}}{\text{temps d'éjection ventriculaire gauche (LVET)}}$ (PEP)

3 - MODE THERAPEUTIQUE

Après avoir établi le profil de chaque patient à l'aide de ces 43 critères initiaux, les malades ont été traités par l'une des 3 monothérapies suivantes :

- . ATENOLOL (TENORMINE*) comprimé à 100 mg
1 à 2 comprimés par jour
- . HYDROCHLOROTHIAZIDE (ESIDREX*) comprimé à 25 mg
2 à 4 comprimés par jour
- . INHIBITEUR DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE I =
SQ 14 225 (CAPTOPRIL*) comprimés à 25 et 50 mg
3 comprimés par jour soit 75 ou 150 mg/jour

21 malades ont été traités par l'Aténolol ; 10 par l'hydrochlorothiazide et 6 par le Captopril. La supériorité numérique du groupe de malades traités à l'Aténolol est expliquée par le fait qu'initialement ce médicament a été seul étudié, les malades étant alors traités délibérément par l'Aténolol. Secondairement a été entreprise une étude des 3 traitements en parallèle, l'entrée dans chaque monothérapie a alors été faite au hasard après tirage au sort à partir d'une série d'enveloppes pré-établies.

Les patients ont été suivis en consultation toutes les deux semaines pendant 3 mois au minimum. Si la réponse au traitement était jugée insuffisante, la posologie était augmentée dans les limites indiquées ci-dessus :

- pour l'Aténolol = passage de 1 à 2 comprimés par jour en 2 prises ;
- pour l'Hydrochlorothiazide = passage de 2 à 4 comprimés par jour en 2 prises ;
- pour le Captopril = passage de 3 comprimés à 25 mg à 3 comprimés à 50 mg en 3 prises.

4 - EFFICACITE THERAPEUTIQUE

Elle a été jugée sur la pression artérielle moyenne. La valeur de décubitus retenue comme témoin de l'effet du médicament n'était pas la plus basse, mais l'avant-dernière dans l'échelle manométrique des valeurs mesurées sous traitement (moyenne de prise aux 2 bras) de façon à échapper à une erreur éventuelle de prise de pression artérielle trouvée artificiellement trop basse. Pour la position debout, nous avons retenu la valeur correspondant à celle retenue en décubitus.

Le traitement a été jugé efficace quand l'abaissement de la pression artérielle moyenne était d'au moins 15 mm de mercure en position couchée et debout. Ce critère numérique est en accord avec les critères d'autres auteurs.

Nous n'avons donc pas tenu compte dans notre appréciation de l'effet thérapeutique de la normalisation ou non de la pression artérielle.

Par ailleurs les posologies des différentes médications n'ont pas été prises en considération dans l'interprétation, l'effet étant jugé globalement pour chaque traitement dans les limites des posologies indiquées.

Enfin nous n'avons pas étudié l'effet d'un médicament en tant que tel, mais en tant que représentant d'un groupe pharmacologique = Beta-bloquants - salidiurétiques - inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine I.

5 - TRAITEMENT DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE

Dans un premier temps nous avons comparé l'efficacité thérapeutique de chacune des monothérapies entre elles.

Dans un deuxième temps nous avons recherché s'il existait pour chacun des critères préthérapeutiques une différence d'une part entre répondeurs et non-répondeurs à chaque monothérapie et d'autre part entre les répondeurs à chaque traitement entre eux.

Dans un troisième temps nous avons tenté de mettre en évidence pour chacune des 3 monothérapies une corrélation entre un ou plusieurs des critères initiaux et l'importance de la baisse tensionnelle en décubitus et en orthostatisme.

Il s'agit donc de la recherche de critères prédictifs de l'efficacité thérapeutique pour chaque monothérapie.

L'analyse statistique a utilisé :

- Pour comparer l'efficacité thérapeutique des 3 traitements = le test du χ^2 et le test non paramétrique de WILCOXON ;

- Pour comparer la distribution des critères initiaux entre répondeurs-non répondeurs et répondeurs entre eux : le test du χ^2 (critères qualitatifs) et le test non paramétrique de WILCOXON (critères quantitatifs) ;

- Pour la mesure des corrélations entre les critères initiaux et la baisse tensionnelle à l'intérieur de chaque groupe thérapeutique : le coefficient de corrélation linéaire r .

R E S U L T A T S

I - EFFICACITE THERAPEUTIQUE

Nous appelons "répondeurs" au traitement les malades dont la pression artérielle moyenne baisse d'au moins 15 mm de mercure en position couchée et debout. A l'intérieur du groupe traité par l'Aténolol 13 malades sur 21 satisfont ce critère, soit 61,9 % ; 7 sur 10 dans le groupe traité par l'hydrochlorothiazide, soit 70 % et tous les malades traités par le Captopril (100 %).

	ATENOLOL	HYDROCHLORO- THIAZIDE	CAPTOPRIL	TOTAL
Répondeurs	13	7	6	26
Non répondeurs	8	3	0	11
TOTAL	21	10	6	37

Le taux de succès global pour les 37 malades est de 26 sur 37, soit $70,3 \pm 7,5$ %. Son intervalle de confiance au niveau des probabilités 0,95 est : $56 - 85$ %.

Les taux de succès de chacun des 3 traitements ne sont pas significativement différents ($\chi^2 = 3,24$; d.d.1 = 2 ; NS).

En d'autres termes 61,9 % n'est pas statistiquement différent de 70 % ni du taux de réponse de 100 % du Captopril car la trop petite taille de l'échantillon (6 malades) rend la différence non significative.

Par ailleurs en abandonnant la notion de répondeurs et non-répondeurs nous avons comparé les variations de pression artérielle moyenne sous traitement en décubitus et en orthostatisme dans les 3 groupes thérapeutiques comparés 2 à 2. En utilisant le test non paramétrique de WILCOXON il n'y a pas là non plus de différence significative entre les réponses à chaque monothérapie.

II - ETUDE DES DIFFERENTS CRITERES PRETHERAPEUTIQUES

1 - CRITERES MANOMETRIQUES ET FREQUENCE CARDIAQUE

Les valeurs des pressions artérielles systolique, diastolique, moyenne et de la fréquence cardiaque en décubitus et en orthostatisme pour chaque groupe de malades sont données dans les tableaux 1 à 6. Pour la clarté de la présentation nous avons fait figurer côte à côte les valeurs initiales et sous traitement ainsi que les variations en valeur absolue (Δ) de la PAM.

TABLEAU N° 1

ATENOLOL

Valeurs de PAS, PAD, PAM et FC en décubitus avant et sous traitement

	P A S mmHg		P A D mmHg		P A M mmHg		ΔPAM mmHg	F C	
	AV	TT	AV	TT	AV	TT		AV	TT
CAS...	183,7	151	112	97	135,9	115	20,9	77	60
CZE...	170	130	95	87	120	101,3	18,7	80	72
DEM...	156	132	92	72	113,3	92	21,3	96	72
DIC...	171	150	126	100	141	116,6	24,4	80	56
LOR...	180	140	91,2	85	120,8	103,3	17,5	82	66
MAR...	173,6	145	102,6	85	126,3	105	21,3	75	68
MOR...	191,3	150	110	98	137,1	115,3	21,8	70	60
NEA...	150,5	120	95,5	75	113,8	90	23,8	70	50
PLA...	170	120	102	70	124,6	86,6	38	49	45
ROC...	168,6	134	108	90	128,2	104,6	23,6	87	60
ROD...	170,8	130	106,8	90	128,1	105	23,1	68	60
RODR...	203,1	150	121	96	148,4	114,6	33,8	76	60
TOU...	188,1	130	106,3	80	133,6	96,6	37	62	60
COL...	180,4	182	117,6	112	138,5	135,3	3,2	77	52
FRE...	164	162	86,6	92	112,4	115,3	- 2,9	89	60
IAC...	184	178	105	102	131,1	127,3	3,8	78	56
LEU...	193,2	174	99,2	92	130,3	119,3	11	80,5	66
LIT...	177	187	85	100	115,6	129	-13,4	86	68
SAL...	163	151	107	102	125,6	118,3	7,3	60	64
PAT...	151	140	86,4	80	107,9	100	7,9	77	60
TAM...	164	127	104	90	124	102,3	21,7	100	75
Moyenne	174	142	102,8	90,2	126,5	109,2	17,3	77	61,4
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Erreur type	3	7,4	2,4	2,3	2,3	2,8	2,8	2,5	2,7

TABLEAU N° 2

ATENOLOL

Valeurs de PAS, PAD, PAM, FC en orthostatisme
avant et sous traitement

	P A S mmHg		P A D mmHg		P A M mmHg		Δ PAM mmHg	FC	
	AV	TT	AV	TT	AV	TT		AV	TT
CAS...	181	151	112,5	101	135,3	118,3	17	88	60
CZE...	170	120	110	82	130	94,6	35,4	80	72
DEM...	148	132	101	82	116,6	98,6	18	88	82
DIC...	186	145	138	102	154	116,3	37,7	84	60
LOR...	172,5	135	87,5	80	115,8	98,3	17,5	84	72
MAR...	175,1	140	120,1	98	138,4	112	26,4	86	72
MOR...	185	148	112,5	98	136,6	114,6	22	74	60
NEA...	143,2	120	96,6	75	112,1	90	22,1	69	60
PLA...	159,5	120	101,5	70	120,8	86,6	34,6	52	45
ROC...	173,6	136	124	90	140,5	105,3	35,2	80	60
ROD...	161,1	130	106,8	90	124,9	103,3	21,6	76	68
RODR...	198,3	138	130,3	90	152,9	106	46,9	80	60
TOU...	185,3	120	107,4	75	133,4	90	43,4	67	60
COL...	184,2	177	119	123	140,7	141	- 0,3	82	52
FRE...	160,2	150	92,4	100	115,3	116,6	- 1,3	101	70
IAC...	175	172	110	102	131,6	125,3	6,3	91	64
LEU...	193,1	183	99,4	98	130,6	126,3	4,3	85	72
LIT...	171	175	91,2	92	117,8	120	- 2,2	97	70
SAL...	169	148	110	110	130	123	7	72	60
PAT...	151	130	91,7	85	111,6	100	11,6	84	64
TAM...	140	132	100	92	113,3	105,3	8	112	85
Moyenne	170,6	142,9	102,9	92,1	128,7	109,1	19,6	82,5	65,1
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
Erreur type	3,5	4,3	4,8	2,8	2,8	3,1	3,3	2,8	3,2

TABLEAU N° 3

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Valeurs de PAS, PAD, PAM et FC en décubitus avant
et sous traitement

	P A S mmHg		P A D mmHg		P A M mmHg		ΔPAM mmHg	FC	
	AV	TT	AV	TT	AV	TT		AV	TT
BEA...	170	130	94	80	119,3	96,6	22,7	64	60
BRI...	157,7	134	110,4	90	126,2	104,6	21,6	90	96
CUB...	146,4	132	104	82	118,1	98,6	19,5	65	64
DEF...	168,3	136	119,7	86	135,9	102,6	33,3	65	68
DES...	176	134	96,2	82	122,8	99,3	23,5	76	60
PER...	159,6	128	108,8	82	125,8	87,3	38,5	79	80
ROD...	170	143	110	98	130	113	17	84	72
MAL...	149,2	140	107	100	122,2	113,3	8,9	86	80
BEC...	174,2	157	109,5	104	131	124,3	6,7	92	72
PER...	160	145	107	100	124,6	115	9,6	79	78
Moyenne	163,1	137,9	106,7	90,4	125,6	105,5	20,1	78	73
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Erreur type	3,2	2,7	2,3	2,9	1,7	3,4	3,3	3,3	3,1

TABLEAU N° 4

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Valeurs de PAS, PAD, PAM et FC en orthostatisme
avant et sous traitement

	P A S mmHg		P A D mmHg		P A M mmHg		ΔPAM mmHg	FC	
	AV	TT	AV	TT	AV	TT		AV	TT
BEA...	160	138	95	82	116,6	100,6	16	76	66
BRI...	155,7	140	108	90	123,9	106,6	17,3	99	96
CUB...	148,2	130	108,4	90	121,7	103,3	18,4	79	72
DEF...	165	136	122,9	90	136,9	105,3	31,6	71	72
DES...	160	128	104	90	122,6	102,6	20	90	64
PER...	150,6	120	107,4	80	121,8	93,3	28,5	81	80
ROD...	150	135	110	95	123,3	108,3	15	84	90
MAL...	146,8	135	110	100	122,3	111,7	10,6	94	96
BEC...	156	153	101,4	100	119,6	117,6	2	98	84
PERE..	161,1	150	112	100	128,4	116,6	11,8	95	84
Moyenne	153,3	136,5	107,9	91,7	123,7	106,6	17,1	86,9	80,4
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Erreur type	1,9	3,1	2,3	2,3	1,7	2,3	2,7	3,1	3,6

TABLEAU N° 5

CAPTOPRIL

Valeurs de PAS, PAD, PAM et FC en décubitus avant
et sous-traitement

	P A S mmHg		P A D mmHg		P A M mmHg		PAM	FC	
	AV	TT	AV	TT	AV	TT		AV	TT
BER..	188	142	91,3	85	123,5	104	19,5	60	66
DOU..	158	137	106,6	87	123,7	96,6	27,1	76	72
FER...	171,5	132	113,7	82	132,9	98,6	34,3	80	90
MAL...	150	135	100	80	116,6	100	16,6	72	66
SER...	136	110	95	70	108,6	83,3	25,3	66	84
SIM...	168	135	99,8	85	122,5	101,6	20,9	72	72
Moyenne	161,9	131,8	101,1	81,5	121,3	97,3	23,9	71	75
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Erreur type	7,4	4,6	3,3	2,5	3,3	2,9	2,6	2,9	3,6

TABLEAU N° 6

CAPTOPRIL

Valeurs de PAS, PAD, PAM et FC en orthostatisme
avant et sous traitement

	P A S mmHg		P A D mmHg		P A M mmHg		ΔPAM mmHg	FC	
	AV	TT	AV	TT	AV	TT		AV	TT
BER...	168,4	140	92,4	82	117,3	101,3	16	60	72
DOU...	154	130	108,3	82	123,5	93,3	30,2	78	80
FER...	174,6	132	120,2	87	138,6	102	36,6	86	90
MAL...	150	135	100	80	116,6	98,3	18,3	80	72
SER...	134,3	110	98	70	110,1	83,3	26,8	72	84
SIM...	168,7	130	105,6	87	126,7	101,3	25,4	73	72
Moyenne	158,3	129,5	104,1	81,3	122,1	96,6	25,5	74,8	78,3
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Erreur type	6,2	4,2	3,9	2,5	4	3	3,1	3,2	2,7

2 - CRITERES CLINIQUESa/ Antécédents familiaux d'hypertension artérielle

	ATENOLOL	HYDROCHLOROTHIAZIDE	CAPTOPRIL
Présence	9	7	4
Absence	12	3	2
Total	21	10	6

b/ Age de découverte de l'HTA

	ATENOLOL	HYDROCHLOROTHIAZIDE	CAPTOPRIL
Age moyen (années)	36,1	38,7	43
Agés extrêmes (années)	15-54	16-56	21-64

c/ Durée apparente d'évolution de l'HTA

	ATENOLOL	HYDROCHLOROTHIAZIDE	CAPTOPRIL
Durée apparente d'évolution (années)	5,1	3,3	3,8
Durées extrêmes (années)	0-19	0,5-8	1-10

d/ Etiologie probable de l'HTA

	ATENOLOL	HYDROCHLO- ROTHIAZIDE	CAPTOPRIL	TOTAL
Essentielle	16	9	6	31
Rénale	5	1	0	6
Total	21	10	6	37

e/ Age

	ATENOLOL	HYDROCHLOROTHIAZIDE	CAPTOPRIL
Age moyen (années)	42,4	44,8	46,8
Agés extrêmes (années)	20-61	24-60	23-67

f/ Sexe

	ATENOLOL	HYDROCHLORO- THIAZIDE	CAPTOPRIL	TOTAL
Masculin	15	7	3	25
Féminin	6	3	3	12
Total	21	10	6	37

g/ Rapport $\frac{\text{Poids observé}}{\text{Poids théorique}}$ (en %)

	ATENOLOL	HYDROCHLOROTHIAZIDE	CAPTOPRIL
Moyenne (en %)	114,6	113,7	119,5
Extrêmes	81-170	87-135	104-122

3 - CRITERES BIOLOGIQUES

a/ Créatininémie

Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$)	ATENOLOL	HYDROCHLOROTHIAZIDE	CAPTOPRIL
Moyenne	109,4	116,5	112,5
Extrêmes	85-141	90-160	95-150

b/ Clearance de la créatinine endogène

Clearance créati- nine (ml/mn)	ATENOLOL	HYDROCHLOROTHIAZIDE	CAPTOPRIL
Moyenne	99	100	88
Extrêmes	52-140	52-125	58-114

c/ Uricémie

Uricémie ($\mu\text{mol/l}$)	ATENOLOL	HYDROCHLOROTHIAZIDE	CAPTOPRIL
Moyenne	326	359	364
Extrêmes	125-520	290-425	250-460

d/ L'activité Rénine Plasmatique en décubitus, stimulée par l'orthostatisme et par le Furosémide, ainsi que les rapports de l'ARP sous stimulation sur l'ARP de décubitus sont donnés dans les tableaux 7-8-9 avec la valeur correspondante de la natriurèse de 24 heures.

e/ Le taux d'Aldostérone plasmatique en décubitus, sous stimulation par l'orthostatisme et par le Furosémide, ainsi que les rapports de l'aldostéronémie sous stimulation sur l'aldostéronémie de décubitus sont donnés dans les tableaux 10-11-12.

Pour l'activité rénine plasmatique et l'aldostéronémie, les rapports des valeurs sous stimulation sur les valeurs de base renseignent sur le degré de stimulation et sont indépendants de la valeur de départ, élevée, normale, ou basse.

TABLEAU N° 7

ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE - ATENOLOL

Nom	Na U/24h	ARP couché ng/ml/h	ARP debout ng/ml/h	ARP Lasilix ng/ml/h	$\frac{\text{ARP debout}}{\text{ARP couché}}$ %	$\frac{\text{ARP lasilix}}{\text{ARP couché}}$ %
CAS...	179	2,60	3,77	4,70	145	181
CZE...	112	1,30	2,76	4,10	212	315
DEM...	188	2,97	20,04	22,26	675	749
DIC...	177	3,48	5,82	4,8	167	138
LOR...	192	1,25	3	9,42	240	753
MAR...	161	3,8	11	12,5	289	329
MOR...	90	0,60	0,75	2,62	125	437
NEA...	84	2,58	2,97	6,78	115	263
PLA...	-	-	-	-	-	-
ROC...	166	0,78	1,33	2,26	170	290
ROD...	-	-	-	-	-	-
RODR...	100	3,89	6,95	9,42	178	242
TOU...	179	2,97	4,34	6,24	146	210
COL...	103	1	2	1,6	200	160
FRE...	168	2,58	6,9	9,3	267	360
IAC...	84	4,54	14,16	-	312	-
LEU...	186	2,1	3,57	-	170	-
LIT...	85	8,64	29,94	22,38	347	259
SAL...	-	-	-	-	-	-
PAT...	227	6,18	16,74	28,44	271	460
TAM...	153	4,30	6,48	9,24	151	215

TABLEAU N° 8

ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE - HYDROCHLOROTHIAZIDE

Nom	Na U/24h	ARP couché ng/ml/h	ARP debout ng/ml/h	ARP lasilix ng/ml/h	$\frac{\text{ARP debout}}{\text{ARP couché}}$ %	$\frac{\text{ARP lasilix}}{\text{ARP couché}}$ %
BEA...	204	4,02	4,26	3,49	106	87
BRI...	-	-	-	-	-	-
CUB...	141	3,42	8,34	10,92	244	319
DEF...	115	0,56	0,77	0,85	137	152
DES...	190	1,20	1,43	2,22	119	185
PER...	290	2,12	3,14	3,15	148	149
ROD...	119	0,84	0,98	0,99	117	117
MAL...	96	1,34	2,69	2,53	201	189
BEC...	160	1,31	3,82	7,44	292	569
PERE..	108	7,38	13,26	13,20	180	179

TABLEAU N° 9

ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE - CAPTOPRIL

Nom	Na U/24h	ARP couché (ng/ml/h)	ARP debout (ng/ml/h)	ARP lasilix (ng/ml/h)	$\frac{\text{ARP debout}}{\text{ARP couché}}$ %	$\frac{\text{ARP lasilix}}{\text{ARP couché}}$ %
BER...	146	0,47	0,336	0,56	71	119
DOU...	159	2,45	2,98	3,21	122	131
FER...	111	1,88	2,68	3,37	142	179
MAL...	217	1,20	1,54	2,58	128	215
SER...	83	2,64	5,53	5,82	209	220
SIM...	222	1,61	2,12	2,87	132	178

TABLEAU N° 10

ALDOSTERONE PLASMATIQUE - ATENOLOL

Nom	Aldostérone couché pmol/l	Aldostérone debout pmol/l	Aldostérone Lasilix pmol/l	Aldostérone debout <u>Ald. couché</u> %	Aldostérone Lasilix <u>Aldost. couché</u> %
CAS...	139	257	344	185	247
CZE...	203	893	1326	440	653
DEM...	80,4	599	885	745	1100
DIC...	235,8	538	707,4	228	300
LOR...	76	111	161	146	212
MAR...	915,4	2627	3051,4	287	333
MOR...	72,1	172	316,2	238	438
NEA...	-	-	-	-	-
PLA...	-	-	-	-	-
ROC...	140	502	513	359	366
ROD...	-	-	-	-	-
RODR..	240	2008	1581	837	659
TOU...	212	496	555	234	262
COL...	347	466	455	134	131
FRE...	130	441	458	338	351
IAC...	1148	2280	-	198	-
LEU...	184	216	-	117	-
LIT...	607	2269	3659	374	603
SAL...	-	-	-	-	-
PAT...	172	555	730	323	424
TAM...	275	552	441	201	160

TABLEAU N° 11

ALDOSTERONE PLASMATIQUE - HYDROCHLOROTHIAZIDE

Nom	Ald. couché (pmol/l)	Ald. debout (pmol/l)	Ald. Lasilix (pmol/l)	Ald. debout	Ald. Lasilix
				Ald.couché %	Ald. couché %
BEA...	150	172	216	115	144
BRI...	-	-	-	-	-
CUB...	430	752	-	175	-
DEF...	216	502	480	232	222
DES...	155	469	655	303	423
PER...	205	433	469	211	229
ROD...	116	277	416	239	359
MAL...	229	716	624	313	272
BEC...	408	1080	1118	265	274
PERE..	255	369	349	145	137

TABLEAU N° 12

ALDOSTERONE PLASMATIQUE - CAPTOPRIL

Nom	Ald. couché	Ald. debout	Ald. Lasilix	Ald. debout	Ald. lasilix
	pmol/l	pmol/l	pmol/l	$\frac{\text{Ald. debout}}{\text{Ald. couché}} \%$	$\frac{\text{Ald. lasilix}}{\text{Ald. couché}} \%$
BER...	161	485	593	301	368
DOU...	350	527	556	151	159
FER...	205	280	434	137	212
MAL...	164,4	327,3	352,3	200	214
SER...	153	735	800	480	523
SIM...	224	585	694	261	310

f/ Catécholamines urinaires totales ($\mu\text{g}/24\text{h}$)

ATENOLOL		HYDROCHLOROTHIAZIDE		CAPTOPRIL	
Nom	Catéchol.	Nom	Catéchol.	Nom	Catéchol.
CAS...	54	BEA...	-	BER...	39
CZE...	-	BRI...	-	DOU...	29
DEM...	-	CUB...	64	FER...	80
DIC...	105	DEF...	84	MAL...	23
LOR...	-	DES...	101	SER...	29
MAR...	90	PER...	138,6	SIM...	57
MOR...	-	ROD...	135		
NEA...	27,2	MAL...	-		
PLA...	-	BEC...	76		
ROC...	67	PERE..	39		
ROD...	-				
RODR..	10,8				
TOU..	61				
COL..	36				
FRE..	98				
IAC...	45				
LEU...	-				
LIT	-				
SAL...	-				
PAT...	108				
TAM...	44				

TABLERAU N° 13

g/ Métanéphrines urinaires (µg/24h)

ATENOLOL		HYDROCHLOROTHIAZIDE		CAPTOPRIL	
Nom	Métanéphrines µg/24h	Nom	Métanéphrines µg/24h	Nom	Métanéphrines µg/24h
CAS...	528	BEA...	-	BER...	150
CZE...	-	BRI...	-	DOU...	270
DEM...	-	CUB...	432	FER...	1000
DIC...	826	DEF...	1540	MAL...	324
LOR...	-	DES...	390	SER...	900
MAR...	840	PER...	336	SIM...	528
MOR...	-	ROD...	1200		
NEA...	374	MAL...	-		
PLA...	-	BEC...	360		
ROC...	320	PERE...	588		
ROD...	-				
RODR...	324				
TOU...	396				
COL...	-				
FRE...	472				
IAC...	-				
LEU...	-				
LIT...	-				
SAL...	-				
PAT...	180				
TAM...	189				

TABLEAU N° 14

h/ Prolactine plasmatique ($\mu\text{g/l}$)

ATENOLOL		HYDROCHLOROTHIAZIDE		CAPTOPRIL	
Nom	Prolactine $\mu\text{g/l}$	Nom	Prolactine $\mu\text{g/l}$	Nom	Prolactine $\mu\text{g/l}$
CAS...	19	BEA...	4	BER...	5
CZE...	14	BRI...	-	DOU...	10
DEM...	-	CUB...	8	FER...	18,5
DIC...	-	DEF...	6	MAL...	6
LOR...	10	DES...	25	SER...	14
MAR...	-	PER...	29	SIM...	9
MOR...	-	ROD...	7,5		
NEA...	5	MAL...	9		
PLA...	-	BEC...	21		
ROC...	-	PERE...	40		
ROD...	-				
RODR...	42				
TOU...	8				
COL...	-				
FRE...	1,5				
IAC...	-				
LEU...	3				
LIT...	22				
SAL...	-				
PAT...	6,5				
TAM...	14				

TABLEAU N° 15

Pour les différents critères biologiques, des valeurs sont manquantes dans les tableaux, soit parce qu'elles n'ont pas été déterminées chez certains malades (HTA secondaire à des néphropathies parenchymateuses), soit en raison d'impondérables (malaise lors de l'orthostatisme, problèmes techniques de dosage...).

4 - EPREUVE D'EFFORT DYNAMIQUE SUR BICYCLETTE ERGOMETRIQUE

Trente patients ont été soumis à cette épreuve : 15 patients du groupe traité à l'Aténolol, 9 du groupe traité à l'hydrochlorothiazide et tous les 6 patients traités au Captopril.

Les valeurs de la PAS, de la PAD, de la PAM, de la FC et de l'index myocardique de consommation d'oxygène (ICO) au repos et à l'effort maximum sont données dans les tableaux 16-17-18 pour les 3 groupes de malades ainsi que la variation en valeur absolue (Δ) de ces différents paramètres à l'effort.

Les valeurs observées chez 45 sujets témoins normotendus (25 hommes d'âge moyen 37,5 ans et 20 femmes d'âge moyen 35 ans) sont données dans les tableaux 19 et 20.

TABLEAU N° 16

EPREUVE D'EFFORT DYNAMIQUE - ATENOLOI.

	REPOS					EFFORT MAXIMUM							VARIATIONS				
	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC	ICO	Charge Maxi (Watts)	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC	ICO	Δ PAS mmHg	Δ PAD mmHg	Δ PAM mmHg	Δ FC	Δ ICO	
CAS H	170	100	123	117	199	75	250	120	163	175	438	80	20	40	58	239	
CZE F	176	116	136	99	174	75	220	110	147	165	364	44	- 6	11	66	190	
DEM H	118	78	91, 3	90	106	125	154	78	103, 3	195	300	36	0	12	105	194	
DIC H	162	120	134	70	114	125	166	120	135, 3	165	264	4	0	1, 3	95	105	
LOR H	156	94	115	104	162	150	225	100	142	170	382	69	6	27	66	220	
MAR H	160	125	137	125	200	125	190	100	130	190	361	30	-25	- 7	65	161	
RODR F	210	130	157	80	168	75	280	150	193	175	490	70	20	36	95	322	
TOU H	150	100	117	90	135	125	260	120	167	140	364	110	20	50	50	229	
COL H	190	114	139	75	143	100	228	110	149	155	353	38	- 4	10	80	210	
FRE H	144	110	122	115	165, 5	125	150	80	103	190	285	6	-30	-19	75	119, 5	
IAC F	140	94	109	80	112	125	150	72	98	166	250	10	-22	-11	86	138	
LEU H	208	110	143	105	218	75	280	126	177	160	448	72	16	34	60	230	
LIT F	178	98	125	107	190	50	210	100	137	160	336	32	2	12	53	146	
PAT H	120	80	93	80	96	125	150	60	90	175	263	30	-20	- 3	95	167	
TAM H	140	100	113	70	98	150	160	80	107	185	296	20	-20	- 6	115	198	

TABLEAU N° 17

EPREUVE D'EFFORT DYNAMIQUE - HYDROCHLOROTHIAZIDE

		REPOS					EFFORT					MAXIMUM					VARIATIONS				
		PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC	ICO	Charge Maxi (Watts)	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC	ICO	Δ PAS mmHg	Δ PAD mmHg	Δ PAM mmHg	Δ FC	Δ ICO				
BEA	H	152	94	113	95	140	125	210	100	137	170	357	58	6	24	75	217				
CUB	H	150	100	117	75	112	150	170	100	123	170	289	20	0	6	95	177				
DEFR	H	164	110	128	75	123	125	230	100	143	170	391	66	-10	15	95	268				
DESP	F	160	100	120	100	160	75	190	100	130	175	332	30	0	10	75	172				
PEREN	H	150	100	117	86	129	125	204	100	133	160	320	54	0	16	74	191				
PEREZ	H	192	130	151	108	207	100	210	130	157	175	367	18	0	6	67	160				
ROD	H	172	110	131	80	137	125	220	110	147	155	341	48	0	16	75	204				
MAL	F	160	118	132	90	144	75	180	110	133	160	198	20	- 8	1	70	54				
BEC	H	176	110	132	112	197	75	210	110	143	175	367	34	0	11	63	170				

TABLEAU N° 18

EPREUVE D'EFFORT DYNAMIQUE - CAPTOPRIL

	REPOS					EFFORT MAXIMUM						VARIATIONS				
	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC	ICO	Charge Maxi (Watts)	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC	ICO	Δ PAS mmHg	Δ PAD mmHg	Δ PAM mmHg	Δ FC	Δ ICO
BER F	160	100	120	72	115	75	200	110	140	145	290	40	10	20	73	175
DOUS H	160	100	120	80	128	125	220	110	147	175	385	60	10	27	95	257
FER H	170	120	137	93	158	150	230	100	143	165	380	60	-20	6	72	222
MAL F	154	100	118	94	145	100	190	84	119	180	342	36	-16	1	86	197
SER F	140	102	115	75	105	100	230	110	150	165	379	90	8	35	90	274
SIM H	160	100	120	75	120	100	280	120	150	150	420	120	20	30	75	300

REPOS					EFFORT MAXIMUM					
PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC	ICO	Charge maxi. Watts	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC	ICO
122	82	96	87	106	120	154	68	97	171	260
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
30	15	17	27	44	55	51	42	38	21	74

Epreuve d'effort dynamique - Valeurs moyennes
obtenues ($\bar{x} \pm 2\sigma$) chez 25 hommes normotendus

TABLEAU N° 19

REPOS					EFFORT MAXIMUM					
PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC	ICO	Charge maxi. watts	PAS mmHg	PAD mmHg	PAM mmHg	FC	ICO
114	76,5	89	90	103	82	137	76	97	171	236
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
30	14,5	19	32	42	27	28,5	15	16	22	66

Epreuve d'effort dynamique - Valeurs moyennes
obtenues ($\bar{x} \pm 2\sigma$) chez 20 femmes normotendues

TABLEAU N° 20

5 - EPREUVE D'EFFORT STATIQUE

Trente patients (15 du groupe Aténolol, 9 du groupe Hydrochlorothiazide et les 6 du groupe Captopril) ont été soumis à l'épreuve d'agrippement au vigoromètre.

Les valeurs de la PAS, de la PAD, et de la fréquence cardiaque lors des 2 agrippements et de chaque repos précédent ainsi que la variation moyenne en valeur absolue (Δ) de ces paramètres à l'effort sont données dans les tableaux 21-22-23 pour les 3 groupes de malades.

Les valeurs observées chez 45 sujets témoins normotendus (25 hommes et 20 femmes) sont données dans les tableaux 24 et 25.

Les valeurs tensionnelles maximales ($\bar{x} + 26$) atteintes chez les sujets normotendus au cours des épreuves d'effort dynamiques et statiques sont résumées dans le tableau 26.

TABEAU N° 21

EPREUVE D'EFFORT ISOMETRIQUE - ATENOLOL.

	REPOS			1er AGRIPEMENT			REPOS			2e AGRIPEMENT			VARIATIONS MOYENNES		
	PAS mmHg	PAD mmHg	FC	PAS mmHg	PAD mmHg	FC	PAS mmHg	PAD mmHg	FC	PAS mmHg	PAD mmHg	FC	Δ PAS mmHg	Δ PAD mmHg	Δ FC
CAS.. H	159	104	88	220	110	104	188	108	100	258	130	120	65,5	14	18
CZE.. F	169	103	84	200	130	84	168	110	92	160	106	100	11,5	11,5	4
DEM.. H	120	78	80	130	78	88	126	72	88	130	70	84	7	-1	2
DIC.. H	160	114	86	162	116	90	162	110	88	160	118	88	0	5	2
LOR.. H	172	89	92	196	90	109	180	88	84	190	70	102	17	-8,5	17,5
MAR.. H	169	124	111	196	130	116	180	124	108	198	130	114	22,5	6	5,5
RODR.. F	183	116	83	252	158	91	200	130	79	270	140	73	69,5	26	0,5
TOU.. H	147	93	83	204	98	88	148	96	78	210	100	87	59,5	4,5	7
COL.. H	165	117	79	180	110	74	174	116	72	190	120	78	15,5	5,5	0,5
FRE.. H	149	98	97	160	90	108	150	100	100	168	90	126	14,5	-9	18,5
IAC.. F	143	92	83	146	96	92	140	90	96	146	88	80	4,5	1	-3,5
LEU.. H	171	92	86	240	110	104	180	98	92	236	120	104	62,5	20	15
LIT.. F	163	97	97	220	122	114	168	100	102	172	90	102	30,5	7,5	8,5
PAT.. H	119	82	81	150	100	92	130	90	74	160	110	94	30,5	19	14,5
TAM.. H	135	99	72	160	100	100	140	90	68	150	100	84	17,5	5,5	22

TAB^{LEAU} N° 22

EPREUVE D'EFFORT ISOMETRIQUE -- HYDROCHLOROTHIAZIDE

	REPOS			1er AGRIPPEMENT			REPOS			2e AGRIPPEMENT			VARIATIONS MOYENNES		
	PAS mmHg	PAD mmHg	FC	PAS mmHg	PAD mmHg	FC	PAS mmHg	PAD mmHg	FC	PAS mmHg	PAD mmHg	FC	Δ PAS mmHg	Δ PAD mmHg	Δ FC
BEA.. H	156	86	66	250	96	68	150	86	82	250	108	75	97	16	-2,5
CUB.. H	158	100	78	160	100	88	134	100	75	140	94	68	4	-3	1,5
DEFR.. H	155	100	62	150	100	68	158	106	65	190	120	68	13,5	7	4,5
DES.. F	149	99	87	156	90	106	140	102	93	146	100	103	6,5	-5,5	14,5
PEREN.. H	145	101	78	188	124	92	150	100	73	160	106	75	26,5	14,5	6
PEREZ.. H	174	132	102	190	140	105	180	140	101	204	140	111	20	4	6,5
ROD.. H	141	95	65	196	100	80	160	104	80	198	120	78	46,5	10,5	12,5
MAL.. F	152	108	93	184	116	102	170	110	90	200	150	94	31	24	6,5
BEC.. H	174	114	108	176	110	108	160	108	108	170	104	106	6	-4	-1

TABLEAU N° 23

EPREUVE D'EFFORT ISOMETRIQUE - CAPTOPRIL

	REPOS			1er AGRIPPEMENT			REPOS			2e AGRIPPEMENT			VARIATIONS MOYENNES		
	PAS mmHg	PAD mmHg	FC	PAS mmHg	PAD mmHg	FC	PAS mmHg	PAD mmHg	FC	PAS mmHg	PAD mmHg	FC	Δ PAS mmHg	Δ PAD mmHg	Δ FC
BER.. F	178	97	59	216	140	74	184	100	50	212	108	64	33	25,5	14,5
DOU.. H	165	98	68	190	140	76	160	110	68	160	120	77	12,5	26	8,5
FER.. H	159	113	88	200	130	110	170	120	88	200	110	88	35,5	3,5	11
MAL.. F	157	91	79	158	94	86	158	90	80	168	92	76	5,5	2,5	1,5
SER.. F	129	92	70	134	100	71	134	100	62	140	105	88	5,5	6,5	13,5
SIM.. H	160	97	67	220	130	69	170	100	67	264	150	75	77	41,5	5

REPOS			1er AGRIPEMENT			REPOS			2e AGRIPEMENT		
PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC
119,5	77,5	78	140	85	86	121	79	79	139	84	84
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
22	16	20	40	21	24	27	18	22	38	26	25

Epreuve d'effort isométrique
Valeurs moyennes obtenues ($\bar{x} \pm 2\sigma$) chez 25 hommes
normotendus

TABLEAU N° 24

REPOS			1er AGRIPEMENT			REPOS			2e AGRIPEMENT		
PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC	PAS	PAD	FC
109	72	82	126	78,5	90,5	110,5	72	78	122,5	92,5	87
$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$
21	14	26,5	28	22	25	23	15	35	25	44	28

Epreuve d'effort isométrique -
Valeurs moyennes obtenues ($\bar{x} \pm 2\sigma$) chez 20 femmes
normotendues

TABLEAU N° 25

HOMMES	Bicyclette ergométrique	Agrippement
P A S	205 mm Hg	180 mm Hg
P A D	110 mm Hg	106 mm Hg
FEMMES	Bicyclette ergométrique	Agrippement
P A S	165,5 mm Hg	154 mm Hg
P A D	91 mm Hg	100,5 mm Hg

Valeurs tensionnelles maximales ($\bar{x} + 2\sigma$)
atteintes chez les sujets normotendus au cours
des épreuves d'effort.

TABLEAU N° 26

6 - INTERVALLES DE TEMPS SYSTOLIQUE

Ils ont été déterminés chez tous les patients ayant eu des épreuves d'effort. La seule valeur retenue a été le rapport temps de pré-éjection sur temps d'éjection ventriculaire gauche (PEP/LVET), reflet de la fonction contractile ventriculaire gauche. D'après WEISSLER (65) une valeur inférieure ou égale à 0,44 est normale et une valeur supérieure à 0,44 traduirait un retentissement ventriculaire gauche de l'hypertension. Les valeurs sont données dans le tableau 27.

TABLEAU N° 27

INTERVALLES DE TEMPS SYSTOLIQUES

ATENOLOL		HYDROCHLOROTHIAZIDE		CAPTOPRIL	
Nom	PEP/LVET	Nom	PEP/LVET	Nom	PEP/LVET
CAS...	0,39	BEA...	0,52	BER...	0,34
CZE...	0,37	BRI...	-	DOU...	0,48
DEM...	0,33	CUB...	0,40	FER...	0,62
DIC...	0,38	DEF...	0,46	MAL...	0,40
LOR...	0,35	DES...	0,58	SER...	0,45
MAR...	0,50	PER...	0,39	SIM...	0,39
MOR...	-	ROD...	0,55		
NEA....	0,40	MAL...	0,63		
PLA...	-	BEC...	0,51		
ROC...	-	PERE..	0,54		
ROD...	-				
RODR..	0,51				
TOU...	0,58				
FRE...	0,36				
LEU...	0,45				
LIT...	0,56				
SAL...	-				
PAT...	0,40				
TAM...	0,40				

III - RESULTATS DE L'ANALYSE STATISTIQUE

1 - COMPARAISON REPONDEURS - NON REPONDEURS

Nous nous sommes proposés initialement de comparer pour chaque monothérapie la distribution des critères préthérapeutiques entre répondeurs et non-répondeurs. Ceci n'a été possible que pour le groupe traité par l'Aténolol (13 répondeurs - 8 non-répondeurs) car dans les 2 autres groupes les non-répondeurs étaient soit en nombre trop faible (hydrochlorothiazide = 3 non répondeurs) soit absents (Captopril). Aucun des critères préthérapeutiques n'a été trouvé significativement différent entre répondeurs et non-répondeurs à l'Aténolol, à l'exception du rapport ARP debout/ARP couché trouvé significativement plus bas chez les répondeurs que chez les non-répondeurs ($p < 0,05$).

Nous avons comparé ensuite la distribution des critères préthérapeutiques chez les répondeurs à chaque monothérapie :

- répondeurs à l'Aténolol $\neq$ répondeurs à l'hydrochlorothiazide
- répondeurs à l'Aténolol $\neq$ répondeurs au Captopril
- répondeurs à l'hydrochlorothiazide $\neq$ répondeurs au Captopril

Deux différences statistiquement significatives ont été observées :

- le rapport ARP debout/ARP couché a été trouvé plus élevé chez les répondeurs à l'Aténolol que chez les répondeurs au captopril ($P < 0,05$) ;
- l'activité rénine plasmatique après stimulation par le Furo-sémide trouvée significativement plus élevée chez les répondeurs à l'Aténolol que chez les répondeurs au Captopril ($P < 0,05$) ;

2 - RECHERCHE D'UNE CORRELATION ENTRE LES CRITERES INITIAUX ET LA REPONSE AU TRAITEMENT

Pour les 3 monothérapies, nous avons mesuré à l'aide du coefficient de corrélation linéaire r les corrélations entre chacun des 43 critères initiaux et la variation de pression artérielle moyenne (PAM) en décubitus et en orthostatisme.

Une corrélation (directe : + ou inverse : -) statistiquement significative (* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,02$; *** = $p < 0,01$) a été observée entre :

- les variations de la PAM en décubitus sous Aténolol et l'ARP en orthostatisme (-, **), l'uricémie (+, *), les variations de la pression artérielle systolique (PAS) de la PAM et de l'index de consommation myocardique d'oxygène (ICO) sous effort dynamique (+, *) ;

- les variations de la PAM debout sous Aténolol et les valeurs initiales de la PAD, de la PAM (+, **) et de la fréquence cardiaque (FC) (-, ***) ;

- les variations de la PAM en décubitus sous hydrochlorothiazide et les variations de la PAS (+, **), de l'ICO sous effort dynamique

(+, *) et du rapport temps de pré-éjection/temps d'éjection ventriculaire gauche PEP/LVET (-, *);

- les variations de la PAM en décubitus sous captopril et la valeur initiale de la PAD (+, *), le rapport PEP/LVET (+, ***) et la Prolactine plasmatique (+, ***) ;

- les variations de la PAM en orthostatisme sous captopril et la valeur initiale de la PAD (+, ***) ; la FC (+, *) et le rapport PEP/LVET (+, ***) .

Les valeurs du coefficient de corrélation r et la signification statistique sont données dans les tableaux :

- 28 - 29 pour le groupe traité à l'Aténolol
- 30 - 31 pour le groupe traité à l'hydrochlorothiazide
- 32 - 33 pour le groupe traité au Captopril.

CRITERES PRETHERAPEUTIQUES	N	r valeur absolue	r seuil 5 %	
- PAS décubitus	21	0,152	0,4227	NS
- PAD décubitus	21	0,143		NS
- PAM décubitus	21	0,391		NS
- FC décubitus	21	0,234		NS
- Age découverte de l'HTA	21	0,083		NS
- Durée apparente d'évolution	21	0,118		NS
- Age	21	0,1		NS
- Poids observé/Poids théorique	21	0		NS
- Créatinine plasmatique	21	0,1		NS
- Clearance créatinine	21	0,158		NS
- Uricémie	21	0,472		0,02 < p < 0,05
- ARP couché	18	0,427	0,4438	NS
- ARP debout	18	-0,532		0,01 < p < 0,02
- ARP lasilix	16	0,399	0,4683	NS
- ARP debout/ARP couché	18	0,295		NS
- ARP lasilix/ARP couché	16	0,0548		NS
- Aldostérone plasmatique couché	17	0,328	0,4555	NS
- Aldostérone debout	17	0,2		NS
- Aldostérone lasilix	15	0,338	0,4821	NS
- Aldostérone debout/Aldostérone couché	17	0,245		NS
- Aldostérone lasilix/Aldostérone couché	15	0		NS
- Catécholamines urinaires/24h	12	0,3		NS
- Métanéphrines urinaires/24h	10	0,045		NS
- Prolactine plasmatique	11	0,255		NS

- <u>Effort dynamique</u>	PAS effort maxi	15	0,346	0,4821	NS
	PAM effort maxi	15	0,428		NS
	FC effort maxi	15	0,032		NS
	ICO effort maxi	15	0,369		NS
	Δ PAS	15	0,517		0,02<p<0,05
	Δ PAM	15	0,509		0,02<p<0,05
	Δ FC	15	0,161		NS
	Δ ICO	15	0,542		0,02<p<0,05
	- <u>Effort isométrique</u>				
	Δ moyen PAS	15	0,339	0,4821	NS
- <u>PEP/LVET</u>	Δ moyen PAD	15	0,245		NS
	Δ FC	15	0,104		NS
		16	0,0316	0,4683	NS

CORRELATIONS ENTRE CRITERES PRE-THERAPEUTIQUES ET VARIATIONS DE LA PAM SOUS ATENOLOL
EN DECUBITUS

TABLEAU N° 28

CRITERES PRETHERAPEUTIQUES	N	r	r seuil 5%	
. PAS debout	21	0,270	0,4227	N.S.
. PAD debout	21	0,523		0,01 <p<0,02
. PAM debout	21	0,496		0,01 <p<0,02
. FC debout	21	-0,548		0,001<p<0,01
. ARP debout	18	0,367	0,4438	N.S.
. ARP debout/ARP couché	18	0,255		N.S.
. ARP Lasilix/ARP couché	16	0,141		N.S.
. Aldostérone debout	17	0,045		N.S.
. Aldostérone debout/Aldost. couché	17	0,402		N.S.
. Aldostérone lasilix/Aldo couché	15	0,158		N.S.
. <u>Effort dynamique</u>				
- PAS effort maxi	15	0,342	0,4821	N.S.
- PAM effort maxi	15	0,469		N.S.
- FC effort maxi	15	0,173		N.S.
- ICO effort maxi	15	0,319		N.S.
Δ PAS	15	0,410		N.S.
Δ PAM	15	0,440		N.S.
Δ FC	15	0		N.S.
Δ ICO	15	0,379		N.S.
. <u>Effort isométrique</u>				
Δ moyen PAS	15	0,257	0,4821	N.S.
Δ moyen PAD	15	0,297		N.S.
Δ FC	15	0,360		N.S.
. <u>PEP/LVET</u>	16	0,0707	0,4683	N.S.

CORRELATIONS ENTRE CRITERES PRE-THERAPEUTIQUES
ET VARIATIONS DE LA PAM SOUS ATENOLOL EN ORTHOSTATISME

TABEAU N° 29

CRITERES PRETHERAPEUTIQUES	N	r	r seuil 5 %	
- PAS couché	10	0,094	0,5760	NS
- PAD couché	10	0,138		NS
- PAM couché	10	0,155		NS
- FC couché	10	0,492		NS
- Age découverte	10	0,055		NS
- Durée apparente d'évolution	9	0,071		NS
- Age	10	0,130		NS
- Poids observé/Poids théorique	9	0,395		NS
- Créatinine plasmatique	10	0,261		NS
- Clearance créatinine	10	0,114		NS
- Uricémie	10	0,145		NS
- ARP (couché)	9	0,266		NS
- ARP (debout)	9	0,392		NS
- ARP (lasilix)	9	0,470	0,6021	NS
- ARP debout/ARP couché	9	0,562		NS
- ARP lasilix/ARP couché	9	0,490		NS
- Aldostérone plasmatique (couché)	9	0,363		NS
- Aldostérone plasmatique (debout)	9	0,428		NS
- Aldostérone plasmatique (lasilix)	8	0,396	0,6319	NS
- Aldostérone debout/Aldostérone couché	9	0,148		NS
- Aldostérone lasilix/Aldostérone couché	8	0		NS
- Catécholamines urinaires/24h	7	0,565		NS
- Métanéphrines urinaires/24h	7	0,230		NS
- Prolactine plasmatique	9	0,095		NS

- Effort dynamique	PAS effort maxi	9	0,240	0,6021	NS
	PAM effort maxi	9	0,319		NS
	FC effort maxi	9	0,197		NS
	ICO effort maxi	9	0,254		NS
	Δ PAS	9	0,711		0,01 < p < 0,02
	Δ PAM	9	0,543		NS
	Δ FC	9	0,554		NS
	Δ ICO	9	0,621		0,02 < p < 0,05
	- Effort isométrique				
	Δ moyen PAS	9	0,071	0,6021	NS
- PEP/LVET	Δ moyen PAD	9	0,134		NS
	Δ moyen FC	9	0,105		NS
		9	-0,6197		0,02 < p < 0,05

CORRELATIONS ENTRE CRITERES PRE-THERAPEUTIQUES ET VARIATIONS DE LA PAM SOUS HYDROCHLOROTHIAZIDE
EN DECUBITUS

TAB~~LEAU~~ N° 30

CRITERES PRETHERAPEUTIQUES	N	r	r seuil 5 %	
PAS debout	10	0,234	0,5760	NS
PAD debout	10	0,490		NS
PAM debout	10	0,484		NS
FC debout	10	-0,693		0,01<p<0,02
ARP debout	9	0,306		NS
ARP debout/ARP couché	9	0,586	0,6021	NS
ARP lasilix/ARP couché	9	0,589		NS
Aldostérone plasmatique debout	9	0,455		NS
Aldostérone debout/Aldost. couché	9	0,114		NS
Aldostérone lasilix/Aldost. couché	8	0		NS
<u>Effort dynamique</u>				
PAS effort maxi	9	0,202	0,6021	NS
PAM effort maxi	9	0,259		NS
FC effort maxi	9	0,195		NS
ICO effort maxi	9	0,181		NS
Δ PAS	9	0,590		NS
Δ PAM	9	0,343		NS
Δ FC	9	0,688		0,01<p<0,02
Δ ICO	9	0,566		NS
<u>Effort isométrique</u>				
Δ moyen PAS	9	0,031	0,6021	NS
Δ moyen PAD	9	0,126		NS
Δ moyen FC	9	0,228		NS
<u>PEP/LVET</u>	9	0,5301		NS

CORRELATIONS ENTRE CRITERES PRE-THERAPEUTIQUES ET VARIATIONS
DE LA PAM SOUS HYDROCHLOROTHIAZIDE EN ORTHOSTATISME

TABLEAU N° 31

CRITERES PRETHERAPEUTIQUES	N	r	r seuil 0,5 %	
- PAS couché	6	0	0,7067	NS
- PAD couché	6	0,761		0,02 < p < 0,05
- PAM couché	6	0,510		NS
- FC couché	6	0,626		NS
- Age découverte	6	0,632		NS
- Durée apparente d'évolution	6	0,501		NS
- Age	6			
- Poids observé/Poids théorique	6	0,680		NS
- Créatinine plasmatique	6	0,349		NS
- Clearance créatinine	6	0,141		NS
- Uricémie	6	0,342		NS
- ARP couché	6	0,582		NS
- ARP debout	6	0,457		NS
- ARP lasilix	6	0,422		NS
- ARP debout/ARP couché	6	0,339		NS
- ARP lasilix/ARP couché	5	0,148		NS
- Aldostérone plasmatique (couché)	6	0,343		NS
- Aldostérone debout/Aldostérone couché	6	0,264		NS
- Aldostérone lasilix/Aldostérone couché	5	0,461		NS
- Aldostérone debout	6	0,148		NS
- Aldostérone lasilix	6	0		NS
- Catécholamines urinaires/24h	6	0,639		NS
- Métanéphrines urinaires/24h	6	0,697		NS
- Prolactine plasmatique	6	0,916		0,001 < p < 0,01

<u>Effort dynamique</u>			
PAS effort maxi	6	0,242	0,7067
PAM effort maxi	6		NS
FC effort maxi	6	0,130	NS
ICO effort maxi	6	0,402	NS
Δ PAS	6	0,122	NS
Δ PAM	6	0	NS
Δ FC	6	0,063	NS
Δ ICO	6	0,221	NS
<u>Effort isométrique</u>			
Δ moyen PAS	6	0	NS
Δ moyen PAD	6	0,261	NS
Δ moyen FC	6	0,425	NS
- <u>PEP/LVET</u>	6	0,9301	0,001<p<0,01

CORRELATIONS ENTRE CRITERES PRE-THERAPEUTIQUES ET VARIATIONS DE LA PAM SOUS CAPTOPRIL
EN DECUBITUS

TABLEAU N° 32

CRITERES PRETHERAPEUTIQUES	N	r	r seuil 0,5 %	
. PAS debout	6	0,161	0,7067	NS
. PAD debout	6	0,898		0,001<p<0,01
. PAM debout	6	0,686		NS
. FC debout	6	0,709		0,02<p<0,05
. ARP debout	6	0,538		NS
. ARP debout/ARP couché	6	0,457		NS
. ARP lasilix/ARP couché	5	0,054		NS
. Aldostérone plasmatique debout	6	0,1		NS
. Aldostérone debout/aldo couché	6	0,321		NS
. Aldostérone lasilix.aldo couché	5	0,592		NS
. <u>Effort dynamique</u>				
- PAS effort maxi	6	0,437	0,7067	NS
- PAM effort maxi	6			
- FC effort maxi	6	0,253		NS
- ICO effort maxi	6	0,677		NS
Δ PAS	6	0,324		NS
Δ PAM	6	0,063		NS
Δ FC	6	0,044		NS
Δ ICO	6	0,466		NS
. <u>Effort isométrique</u>				
Δ moyen PAS	6	0,089	0,7067	NS
Δ moyen PAD	6	0,167		NS
Δ moyen FC	6	0,141		NS
. <u>PEP/LVET</u>	6	0,854		0,001<p<0,01

CORRELATIONS ENTRE CRITERES PRE-THERAPEUTIQUES ET VARIATIONS
DE LA PAM SOUS CAPTOPRIL EN ORTHOSTATISME

TABEAU N° 33

DISCUSSION

A partir de 37 dossiers d'hypertension artérielle minime ou modérée, nous avons analysé 43 critères déterminés avant tout traitement, d'ordre manométrique, clinique, biologique, se rapportant à des épreuves d'effort et la mesure des intervalles de temps systolique. Nous avons recherché si rétrospectivement certains de ces paramètres initiaux pouvaient avoir une valeur prédictive de l'efficacité de 3 monothérapies (Beta-bloquant, salidiurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I).

Nous avons comparé nos résultats avec les données de la littérature.

I - EFFICACITE THERAPEUTIQUE

Pour les bêta-bloquants, quel que soit le produit utilisé (1) une efficacité thérapeutique est retrouvée constante dans la littérature dans 50 à 75 % des hypertensions légères ou modérées (27, 39, 30, 94) : 75 % pour LAGRUE et Coll. avec le Maléate de Timolol (56), 50 % pour DALLOCHIO et Coll. avec l'Aténolol (28).

Comparée à celle des diurétiques, l'efficacité des bêta-bloquants est diversement appréciée dans la littérature : certains trouvent une efficacité identique (2, 34), ou une efficacité supérieure des bêta-bloquants (87, 78) ou des diurétiques (6, 99). WILCOX (100) trouve une efficacité égale ou supérieure du Bendrofluazide sur l'Acébutolol, le Timolol, le Pindolol, le Propanolol, mais inférieure à celle de l'Aténolol.

Le Captopril pour JENKINS et Coll. (50) est efficace dans 63 % des HTA rénovasculaires et dans 53 % des HTA essentielles. CASE et Coll. (21) trouvent ce médicament très efficace chez de nombreux hypertendus réfractaires à d'autres traitements. Comparé au Propranolol, FRIEDLANDER (38) ne trouve pas de différence significative d'efficacité entre les 2 médicaments. Comparé à l'hydrochlorothiazide, le Captopril est trouvé tantôt plus efficace (82), tantôt moins efficace (68).

Dans notre étude le Captopril s'est montré particulièrement actif (100 % d'efficacité) mais ce taux, étant donné le très petit nombre de malades étudiés, n'est pas significativement différent du taux de succès observé avec les 2 autres monothérapies.

II - CRITERES MANOMETRIQUES ET FREQUENCE CARDIAQUE

D'après BARRIT et Coll. (5) le niveau de pression artérielle initiale n'est pas un facteur prédictif de l'efficacité antihypertensive d'un traitement bêta-bloquant, de même pour la fréquence cardiaque initiale et la fréquence cardiaque en position debout.

MEISEL et Coll. (71) ne notent également pas de corrélation entre le niveau initial de la pression artérielle et la réponse thérapeutique à l'Acébutolol ; cependant ils obtiennent de meilleurs résultats chez les patients ayant une fréquence cardiaque initiale rapide. Pour BÜHLER (19) l'efficacité des beta-bloquants n'est pas liée au degré d'élévation de la pression artérielle avant traitement ; de même MEEKERS (70) et DALLOCHIO (28) n'accordent aux niveaux de pression artérielle et à la fréquence cardiaque aucune valeur prédictive et l'efficacité thérapeutique des beta-bloquants.

Dans notre étude, la réponse à l'Aténolol était meilleure quand la PAD et la PAM étaient élevées et la FC basse en orthostatisme. De même la réponse au Captopril était positivement corrélée au niveau de la PAD et à la FC.

III - CRITERES CLINIQUES

Dans notre travail, il n'existait aucune relation, significative entre l'un de ces critères et la réponse au traitement.

L'étiologie de l'HTA ne semble pas être un paramètre prédictif de l'efficacité des Beta-bloquants : GUEDON et Coll (42) enregistrent 50 % d'échec du Pindolol dans l'HTA vasculo-rénale pourtant réputée rénine-dépendante.

L'âge est un critère important pour BÜHLER (19, 15, 18, 17) pour cet auteur les beta-bloquants sont efficaces chez plus de 75 % des sujets de moins de 40 ans, chez 50 % des sujets entre 40 et 60 ans et chez seulement 20 % des sujets après 60 ans. Par contre pour d'autres auteurs (28, 5, 71) l'âge ni le sexe n'ont de valeur prédictive de l'efficacité d'un traitement bêta-bloquant.

Nous n'avons pas retrouvé d'étude de ces critères pour le Captopril.

IV - CRITERES BIOLOGIQUES

1 - ACTIVITE RENINE PLASMATIQUE

L'ARP a été de très loin le critère le plus étudié dans la littérature dans le but de traiter l'hypertension artérielle plus conformément à un bilan physiopathologique. La rénine (24) enzyme sécrétée par l'appareil juxtaglomérulaire, permet à partir d'un précurseur plasmatique

inactif l'angiotensinogène la formation d'un décapeptide l'angiotensine I lui-même inactif. Celui-ci est le substrat d'une deuxième enzyme spécifique, l'enzyme de conversion qui donne naissance à un octapeptide, l'angiotensine II. Ce peptide a une importance physiologique capitale puisqu'il est l'agent vasoconstricteur naturel le plus puissant connu et qu'il stimule la sécrétion d'Aldostérone.

LARAGH (58) fait intervenir à la fois volume sanguin et vasoconstriction dans la pathogenèse de l'HTA. Volume sanguin, tonus artériolaire et système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (SRA) sont en étroite relation et selon l'hypothèse de LARAGH on peut se fonder uniquement sur l'ARP pour sélectionner le traitement le mieux adapté à chaque malade : un diurétique pour diminuer la volémie si la rénine est basse ou un bêta-bloquant pour diminuer la rénine si elle est élevée.

a/ ARP et bêta-bloquants

En effet la propriété des bêta-bloquants d'inhiber la sécrétion de rénine est connue depuis 1969 (98). De nombreux travaux ultérieurs ont confirmé et analysé cette inhibition : la suppression de la rénine se maintient au cours d'un traitement par le propranolol chez l'homme normal ou hypertendu (73) et elle est présente avec tous les bêta-bloquants, bêta-sélectifs ou non, et en particulier l'Aténolol (73-16).

DAVIS et Coll (29) et ZANCHETTI (101) étudiant la physiologie du contrôle nerveux de la libération de rénine ont montré l'existence de bêta-récepteurs adrénergiques au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire. Les bêta-bloquants entraîneraient une inhibition de la libération de rénine, mais aussi de la conversion d'une "prorénine" en rénine active (4). Enfin l'expérience a montré un parallélisme étroit entre l'effet sur l'ARP et l'effet sur la concentration circulante d'angiotensine II (51).

BÜHLER et LARAGH (13) étudiant en 1972 l'effet du propranolol dans un groupe d'hypertendus divers par l'âge, la gravité et l'étiologie de l'hypertension constatent un bénéfice thérapeutique plus important chez les sujets dont la rénine initiale était élevée : la baisse tensionnelle était étroitement corrélée à l'ARP initiale et à la baisse de celle-ci sous traitement. Ils classent les hypertendus en 3 groupes en fonction du niveau de la rénine (haute, normale ou basse) et concluent que l'ARP préthérapeutique permet de prévoir l'efficacité antihypertensive des bêta-bloquants : effet constant chez les hypertendus à rénine haute, variable quand la rénine est normale et nulle quand la rénine est basse.

Cette assertion était le point de départ de très nombreux travaux recherchant une corrélation entre le taux d'ARP pré-thérapeutique et la baisse de la pression artérielle sous bêta-bloquants, avec des résultats contradictoires, soit positifs (2, 15, 35, 14, 53, 54, 59, 60, 62) ; soit négatif : DALLOCHIO et coll (28), NILSSON et coll (77) ne trouvent aucune corrélation entre l'ARP stimulée par l'orthostatisme avant traitement et l'effet antihypertenseur de l'Aténolol, de même VAN HERWAARDEN et coll (92) avec le propranolol et le métoprolol, STAROUKINE et coll (85) avec le Sotalol.

De plus de nombreux auteurs ont cherché à mettre en

évidence une corrélation entre la baisse de l'ARP et celle de la pression artérielle sous bêta-bloquants, avec des résultats ici encore contradictoires positifs (47, 72, 88, 103) ou négatifs (3,73,86,85,90,92).

Ainsi pour de nombreux auteurs (14,26,33,47,59,80,88) la classification des hypertendus en 3 sous-groupes à rénine haute, normale ou basse donne une indication pour le choix du traitement bêta-bloquant : l'efficacité serait la règle dans le premier sous-groupe et l'exception dans le troisième. Mais d'autres travaux, tout aussi nombreux, affirment que la mesure de l'ARP n'a pas de valeur prédictive de l'efficacité d'un traitement par bêta-bloquants, (28,77,85,92,99).

Dans notre étude, la valeur absolue de l'ARP stimulée par l'orthostatisme est inversement corrélée avec la baisse tensionnelle sous Aténolol ($p < 0,02$). De plus le degré de stimulation exprimé par le rapport ARP debout/ARP couché est trouvé plus bas chez les répondeurs que chez les non répondeurs à l'Aténolol.

Ces résultats contradictoires amènent à discuter plusieurs points :

1/ Méthodologie de la mesure :

- Elle est indirecte, par mesure de l'angiotensine formée. L'acidification du plasma utilisée par certains auteurs pourrait modifier la concentration de rénine active et de pro-rénine (4).

2/ L'interprétation de l'ARP : elle est fonction :

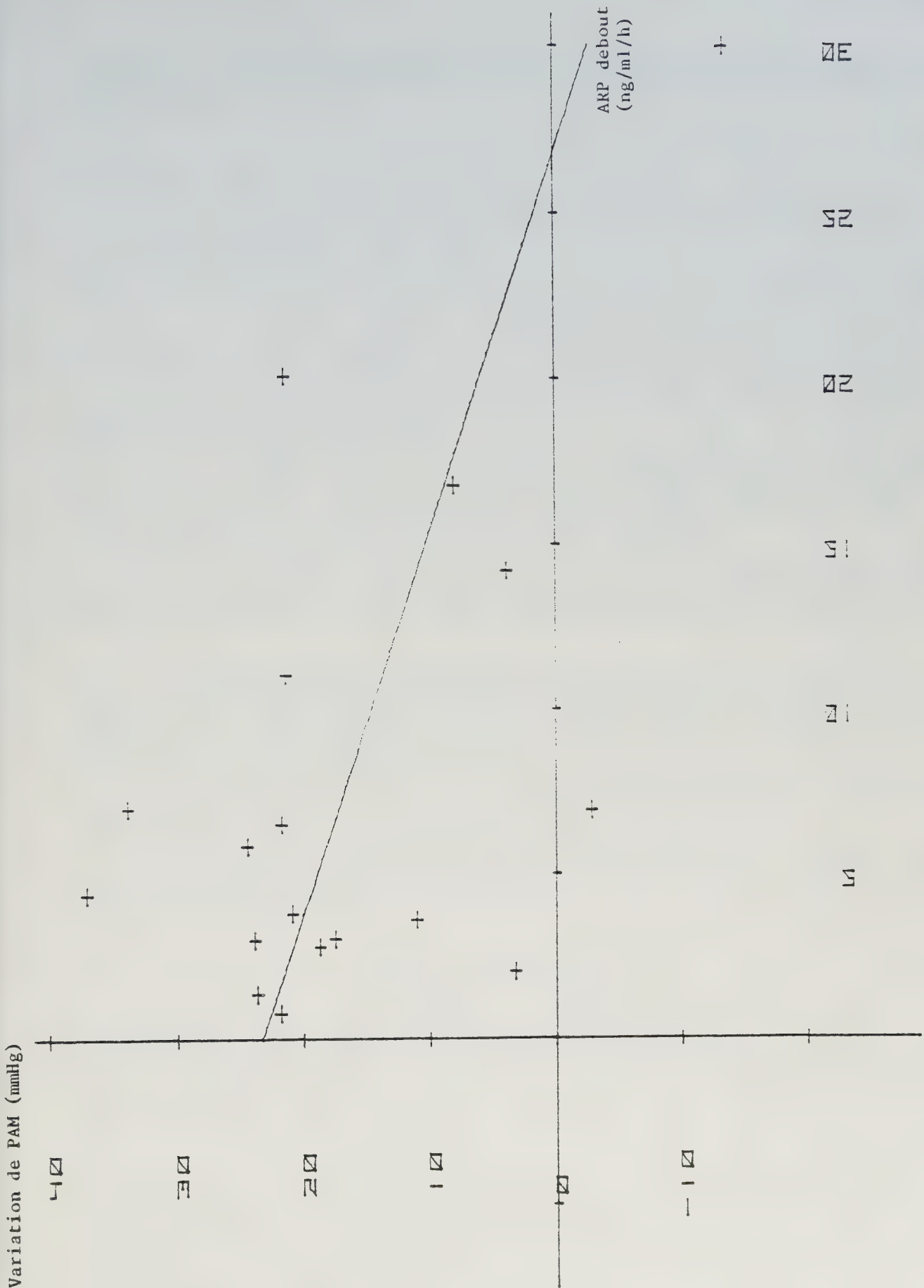
- des conditions de la mesure : en décubitus ou sous stimulation par l'orthostatisme ou le Furosémide ;
- de l'heure du jour : les prélèvements sont généralement effectués entre 7 et 9 h le matin.
- de la natriurèse des 24 heures : elle est prise en compte selon différents protocoles : apport contrôlé de sodium (6 à 8 g de NaCl par 24 h) ou utilisation d'une abaque reliant la rénine à la natriurèse (13).

Dans notre travail les natriurèses de 24 heures n'étaient pas significativement différentes entre chacun des groupes de malades étudiés.

- de l'âge : la rénine diminue avec l'âge (15).
- enfin de l'intervalle des valeurs normales établies chez des témoins, permettent ainsi la classification des hypertendus en fonction de l'ARP.

Ces difficultés dans l'interprétation de la rénine rendent difficile la comparaison des résultats dans les différents travaux rapportés.

3/ La classification des hypertendus en 3 groupes suivant la valeur de l'ARP utilisée par de nombreux auteurs est critiquable : en effet il s'agit d'une classification discontinue, qui repose sur des bornes fixes



Corrélation entre l'ARP stimulée par l'orthostatisme et la variation de la PAM sous ATENOLOL en décubitus

et en partie arbitraires, alors que la distribution des valeurs de rénine est continue dans la population et que l'ARP est relativement variable chez un individu donné.

4/ Quelle est la place de la rénine dans l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants ?

Le mécanisme de l'action hypotensive des bêta-bloquants par le biais d'un abaissement de la sécrétion de rénine a été envisagé à la suite des travaux de BUHLER et LARAGH (14).

De nombreux travaux ont mis en évidence une dissociation entre l'évolution de la rénine et celle de la pression artérielle sous bêta-bloquants :

- certains auteurs ne retrouvent pas de relation entre baisse de la rénine et effet hypotenseur sous bêta-bloquants (3,73,85,86,90,92) ;
- LEONETTI (63) a montré qu'une inhibition maximale de l'ARP est présente pour une concentration de propranolol inférieure à la concentration nécessaire à l'action hypotensive ;
- BRAVO et coll (9) observent que l'administration intraveineuse de propranolol abaisse l'ARP sans avoir d'effet antihypertenseur. Son administration orale permet d'obtenir en 3 jours une dépression significative de l'ARP, avant que la pression artérielle ne soit modifiée.
- Enfin si l'inhibition de l'ARP paraît une propriété générale des bêta-bloquants chez l'homme, l'effet anti-rénine est inégal suivant les bêta-bloquants, alors que leur action anti-hypertensive est équivalente. (12)

L'inhibition de la rénine est certainement l'un des facteurs en cause dans l'effet antihypertenseur, puisque le propranolol supprime l'action hypotensive de la saralazine, un inhibiteur spécifique de l'angiotensine II. Mais le mécanisme de l'action antihypertensive est probablement multiple et dépendant de la dose efficace.

L'ARP semble devoir être considérée comme un reflet de l'activité sympathique et la réactivité sympathique d'un sujet serait mise en évidence par la stimulation par l'orthostatisme.

Ainsi l'inhibition de la sécrétion de rénine par les bêta-bloquants paraît être quantitativement à la mesure de la composante adrénergique qui lui a donné naissance.

b/ ARP et salidiurétiques

Pour LARAGH (58) une ARP basse serait un critère prédictif de l'efficacité des diurétiques dans l'hypertension artérielle. De même BROOKS et coll (11) montrent que les hypertendus à rénine basse répondent de façon significativement plus importante à l'hydrochlorothiazide que les patients à rénine normale.

Pour ZANCHETTI (102) il n'existe pas de preuve que l'action favorable des diurétiques soit limitée aux malades ayant une ARP basse. ALHENC-GELAS (2) n'observe aucune relation entre le niveau d'ARP de base et la baisse tensionnelle sous diurétique : l'ARP n'est pas différente chez les répondeurs et les non répondeurs. Dans les 2 groupes, l'ARP augmente sous traitement, mais elle augmente beaucoup plus dans le groupe des non-répondeurs, ce qui pourrait suggérer que la résistance aux diurétiques est rénine dépendante chez ces patients. ZANCHETTI (102) confirme ces données ; la réaction exagérée de la rénine aux diurétiques chez certains malades n'est pas prévisible.

Nous n'avons observé nous mêmes aucune corrélation significative entre l'ARP et la réponse tensionnelle à l'hydrochlorothiazide.

c/ ARP et Captopril

Le captopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine I en Angiotensine II ; il était donc logique de s'attendre à un effet antihypertenseur plus marqué dans les HTA rénine -, donc angiotensine, - dépendantes (LARAGH)(61).

CASE et coll (22) trouvent une relation très significative entre l'ARP préthérapeutique en position debout et la diminution de la pression artérielle moyenne sous Captopril. De même JENKINS et coll (50), qui distinguent 3 groupes de patients en fonction du taux de rénine préthérapeutique, montrent que la baisse tensionnelle sous Captopril dans chaque groupe est directement liée à l'ARP. Ainsi la rénine aurait une valeur prédictive de l'efficacité d'un traitement par le Captopril (23-20).

Ceci était contesté par de nombreux auteurs : GAVRAS (41) a rapporté l'efficacité du Captopril chez les patients porteurs d'une hypertension essentielle ou réno-vasculaire, aussi bien dans les sous-groupes à rénine haute que dans ceux à rénine normale ou basse. HOROVITZ (48) observe la même efficacité, que la rénine soit élevée ou normale.

De nombreux auteurs ne trouvent aucune corrélation entre le niveau de la rénine préthérapeutique et la baisse tensionnelle sous Captopril (10,91,52,97,64). Pour BRAVO et TARAZI (10) on ne peut prévoir la réponse tensionnelle au Captopril à partir de la rénine. D'après JOHNSTON et coll (52) s'il n'existe aucune relation entre la baisse tensionnelle et la rénine initiale, il existe par contre une relation très étroite entre la baisse tensionnelle et l'élévation de la rénine sous Captopril.

Dans notre étude, la baisse tensionnelle sous Captopril n'était pas corrélée à la valeur initiale de la rénine.

D'autres facteurs que le système Rénine-Angiotensine interviendraient dans l'abaissement de la PA, et en particulier le système des Kinines et des prostaglandines (64). En effet l'enzyme de conversion de l'Angiotensine I est identique à la Kininase II qui dégrade la bradykinine. Il est possible que l'action antihypertensive du Captopril résulte à la fois de l'inhibition de la formation d'Angiotensine II vasoconstrictive et de l'accumulation de la bradykinine endogène, vasodilatatrice, qui à son tour pourrait conduire à l'augmentation de l'excrétion des prostaglandines, particulièrement dans le lit vasculaire rénal (67-66). Il existe de nombreux arguments cliniques et expérimentaux en faveur de ces 2 mécanismes d'action possibles. Pour MATTHEWS et coll (69) l'effet sur le système rénine-angiotensine-aldostérone (traduit par l'augmentation du taux plasmatique de rénine et d'Angiotensine I) apparaît même avec les doses les plus basses de Captopril où la concentration de bradykinine n'est pas augmentée. Avec des posologies plus hautes, la concentration de bradykinine est significativement augmentée, ce qui signifierait une inhibition plus complète de l'enzyme de conversion.

Le mécanisme d'action du Captopril est remarquablement complexe et imparfaitement connu. L'action par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine-aldostérone n'est pas la seule en cause, ce qui explique probablement les données discordantes de la littérature.

2 - ALDOSTERONE PLASMATIQUE

Aucune corrélation significative n'est apparue entre ce paramètre et la réponse aux trois monothérapies étudiées.

L'Aldostéronémie semble avoir été peu étudiée à la recherche d'une valeur prédictive éventuelle de l'efficacité d'un traitement anti-

CORVOL et coll, (26) étudiant 124 patients hypertendus, trouvent des taux d'aldostérone plasmatique plus élevés dans le groupe à rénine haute. ALHENC-GELAS et coll (2) observent une diminution de l'aldostérone sous bêta-bloquants, mais cependant moins importante que celle de la rénine. VAN HERWAARDEN et coll (92) ne constatent aucune diminution de l'aldostérone plasmatique sous propranolol; pour ces auteurs l'aldostéronémie n'a pas de valeur prédictive de l'efficacité d'un traitement antihypertenseur par les bêta-bloquants. CASE et coll (20) trouvent une corrélation entre la baisse de la pression artérielle moyenne et celle de l'excrétion urinaire d'aldostérone sous Captopril.

3 - CATECHOLAMINES URINAIRES TOTALES

Les catécholamines urinaires totales semblent n'avoir aucune valeur prédictive de l'efficacité d'un traitement antihypertenseur (70,49, 44,43).

Par contre la Noradrénaline plasmatique (NAD) a été récemment étudiée par plusieurs auteurs :

PLOUIN et coll (80) observent que la baisse de la PAM sous acébutolol est positivement corrélée aux valeurs initiales de l'ARP mesurée après une heure d'orthostatisme et de la NAP mesurée après 5 minutes d'orthostatisme.

De même DISTLER et Coll (33) trouvent une corrélation très significative entre la baisse de la PAM sous aténolol et le taux de la NAP à l'exercice.

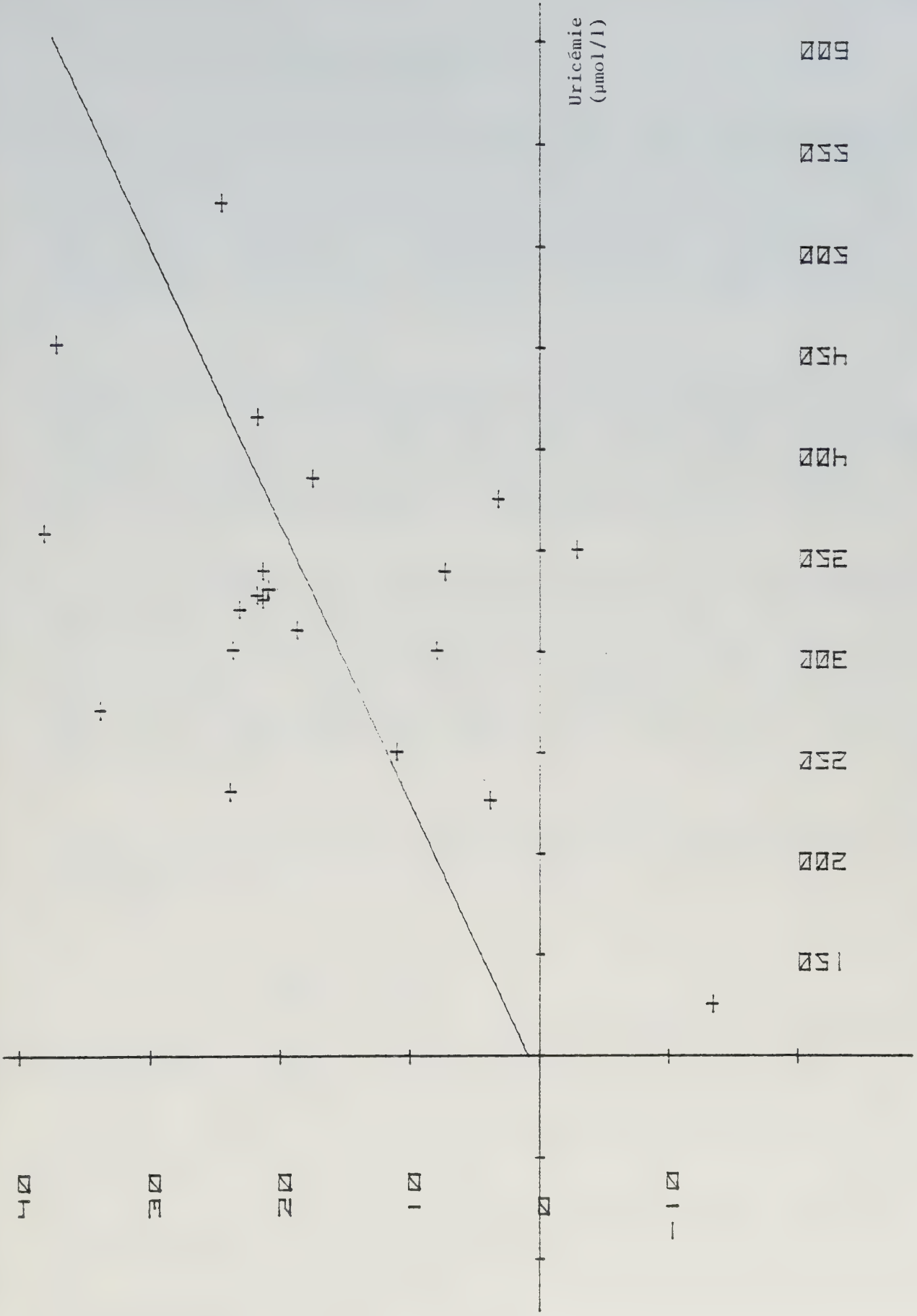
Ces auteurs donnent à la NAP sous stimulation une valeur prédictive de l'efficacité antihypertensive des bêta-bloquants.

Le taux de NAP est actuellement considérée comme le meilleur index de l'activité sympathique (32,36,37,57). La mesure de la NAP après 5 minutes d'orthostatisme réalise une stimulation physiologique, efficace et reproductible (80).

4 - URICEMIE

Dans notre travail le taux de l'uricémie est positivement corrélé avec la réponse tensionnelle à l'Aténolol en décubitus p < 0,05. L'explication est difficile à apporter et la relation de causalité reste à démontrer. Nous n'avons pas trouvé d'étude similaire dans la littérature. L'hyperuricémie absolue ou relative pourrait être le témoin de la redistribution intra-rénale du flux sanguin aux stades initiaux des hypertensions artérielles essentielles le rein étant un des points d'impact possibles des bêta-bloquants.

Variation de PAM (mmHg)



Corrélation entre l'uricémie et la variation de PAM sous ATENOLOL en décubitus

5 - PROLACTINE PLASMATIQUE

STRUMP et coll (89) ont remarqué une concentration en prolactine plasmatique 4 fois plus élevée chez les hypertendus que chez les normotendus. Chez l'hypertendu les taux élevés de prolactine reflèteraient une altération du contrôle central de la dopamine. La diminution de l'activité dopaminergique centrale aurait pour effet une augmentation de pression artérielle et de prolactine. Inversement le rétablissement d'une activité dopaminergique centrale normale normaliserait la pression artérielle et la prolactinémie. La dopamine est l'amine biogène contrôlant la sécrétion basale de prolactine (89-76).

Ainsi l'administration orale de Bromocriptine, un agoniste dopaminergique, abaisse la prolactine et la pression artérielle (89). La diminution de la PA est plus importante chez les patients dont la prolactine plasmatique est élevée. La Bromocriptine exercerait ses effets en augmentant l'activité dopaminergique centrale et ainsi en normalisant le contrôle central de la dopamine altéré chez l'hypertendu. La prolactine plasmatique serait un reflet des modifications de l'activité dopaminergique centrale.

STRUMP et coll (89) ont d'ailleurs trouvé une corrélation positive entre le taux de prolactine et l'ARP chez l'hypertendu, mais non chez le normotendu.

Au contraire, MODLINGER et coll (74) n'observent aucune différence significative des taux de prolactine entre des sujets normo et hypertendus. De même ils n'observent aucune corrélation entre la prolactine et l'ARP chez les hypertendus. Enfin HOLLAND et coll (46) trouvent une prolactinémie plus basse chez les hypertendus que chez des sujets témoins normotendus.

Dans notre étude, la prolactine plasmatique est corrélée positivement avec la variation tensionnelle en décubitus sous Captopril ($p < 0,01$) ce qui pourrait constituer un argument en faveur d'une action centrale de ce médicament.

6 - EPREUVES D'EFFORT

Le profil tensionnel d'effort a été établi chez 30 malades afin de rechercher s'il pouvait avoir une valeur prédictive de l'efficacité thérapeutique d'une monothérapie antihypertensive.

Les résultats obtenus ont été corrélés à la variation de PAM sous chaque traitement en décubitus et en orthostatisme.

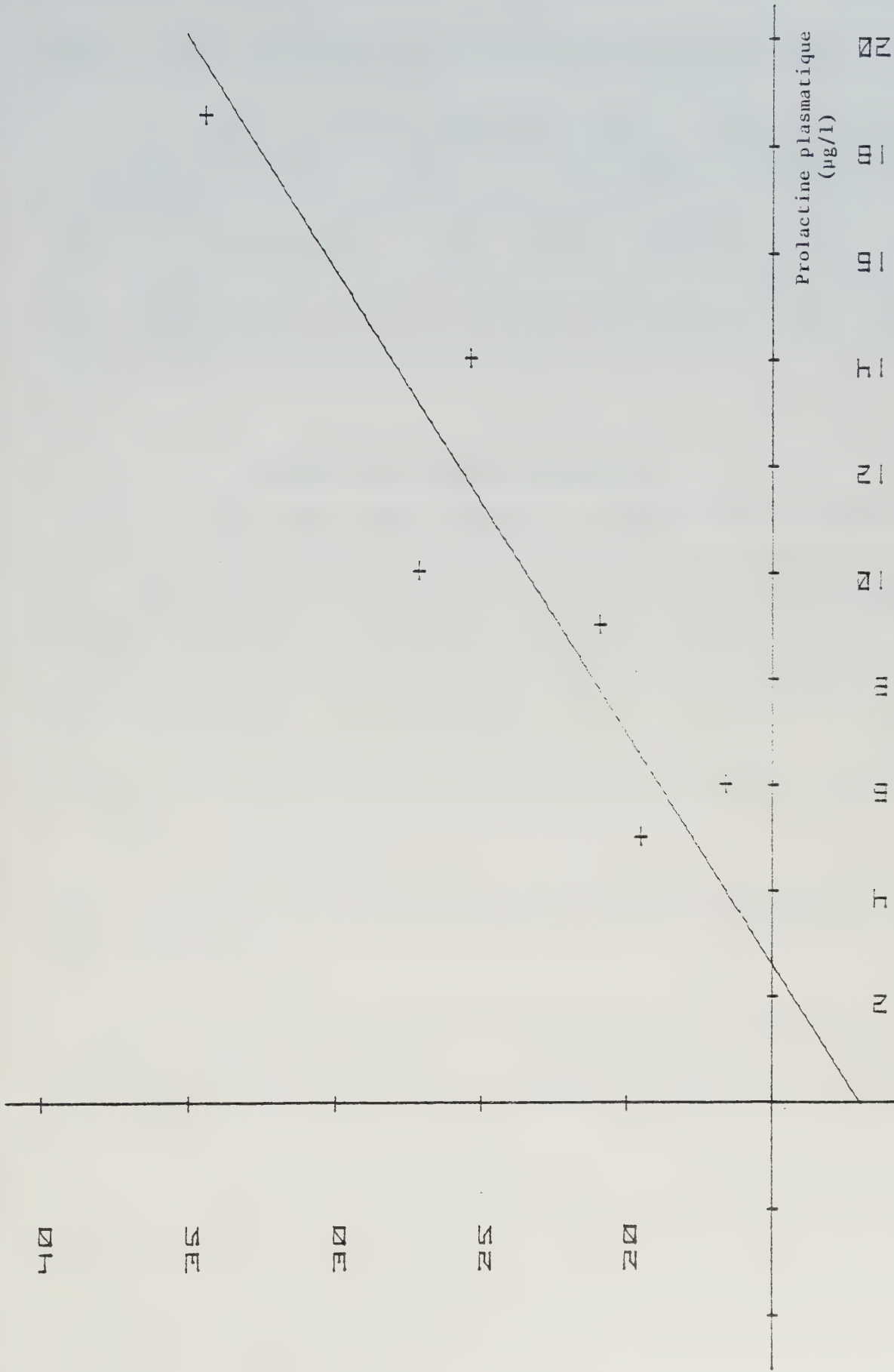
Pour l'épreuve d'effort dynamique, une corrélation positive a été trouvée entre :

- la variation de la PAM en décubitus sous Aténolol et les variations de la PAS, de la PAM et de l'index myocardique de consommation d'oxygène (ICO) à l'effort maximum ($p < 0,05$).

- la variation de la PAM en décubitus sous hydrochlorothiazide et les variations de la PAS ($p < 0,02$) et de l'ICO ($p < 0,05$) à l'effort maximum.

Pour l'épreuve isométrique aucune corrélation n'a été notée

Variation de PAM (mmHg)



Corrélation entre la prolactine plasmatique et la variation de la PAM sous CAPTOPRIL, en décubitus

entre le profil tensionnel d'effort et la réponse au traitement.

DEBRU et coll (31) notent une baisse de pression artérielle plus importante à l'effort qu'au repos sous Pindolol. La fréquence cardiaque est diminuée parallèlement à la PA : les bêta-bloquants devraient donc être logiquement prescrits chez les hypertendus hyperkinétiques au repos et à l'effort. DISTER et coll (33) trouvent une corrélation hautement significative entre l'augmentation de la PAS à l'effort dynamique et la baisse de la PAM en décubitus sous Aténolol. D'ailleurs il existe une relation très étroite entre l'augmentation de la PAS et celle de la NAP à l'effort. L'élévation de la PAS représenterait un très bon indice de réactivité sympathique, laquelle serait, d'après les auteurs, un déterminant important de la réponse tensionnelle aux bêta-bloquants.

7 - INTERVALLES DE TEMPS SYSTOLIQUES

Nous avons étudié uniquement le rapport Période de pré-éjection/ Période d'éjection ventriculaire gauche (PEP/LVET).

Dans le groupe traité à l'Aténolol, il n'existe pas de différence significative dans la réponse au traitement entre les patients dont la valeur de PEP/LVET est inférieure ou égale à 0,44 (limite de la normale d'après WEISSLER (65) et ceux dont la valeur est supérieure à 0,44. De même la valeur de PEP/LVET n'est pas significativement différente chez les répondeurs et chez les non-répondeurs à l'Aténolol. D'ailleurs aucune corrélation significative n'est observée entre la valeur de PEP/LVET et la baisse de la PAM dans le groupe traité à l'Aténolol.

Dans le groupe traité à l'hydrochlorothiazide, il y a une corrélation significative ($p < 0,05$) entre la variation de PAM en orthostatisme et la valeur de PEP/LVET, les 2 paramètres variant en sens opposé.

Enfin pour le Captopril, il existe une corrélation significative entre la valeur de PEP/LVET et la variation de PAM sous traitement, en décubitus ($p < 0,01$) et en orthostatisme ($p < 0,01$), les deux paramètres variant dans le même sens.

Plusieurs études ont été publiées sur les ITS dans l'hypertension artérielle, (40,55,83) la valeur du rapport PEP/LVET permettant de mettre en évidence un retentissement ventriculaire gauche débutant. Mais peu d'auteurs ont étudié les ITS en tant que critère prédictif éventuel de l'efficacité d'un traitement antihypertenseur.

PLOTNICK et coll (79) observent une meilleure réponse thérapeutique au Pindolol chez les hypertendus dont le rapport PEP/LVET est inférieur à 0,42. Pour ces auteurs, le rapport PEP/LVET a une haute valeur prédictive de l'efficacité thérapeutique du Pindolol : plus le rapport est bas, meilleure est la réponse au traitement. Chez les patients ayant un rapport PEP/LVET anormal qui répondaient au Pindolol, le traitement résultait en une amélioration apparente de la fonction cardiaque (diminution du PEP/LVET) reflétant probablement la réduction de la part charge.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude sur les ITS comme critères prédictifs de l'efficacité du Captopril. LEVENSON et Coll. (64) dans une étude hémodynamique de 6 patients constatent sous Captopril un abaissement des résistances périphériques sans variation du débit cardiaque (25) ; ils ne notent pas de modification des ITS et la valeur prédictive de ce paramètre reste à démontrer par des études ultérieures sur des malades plus nombreux.

C O N C L U S I O N S

A partir de 37 dossiers d'hypertension artérielle minime ou modérée, nous avons recherché quels critères initiaux pouvaient préjuger de l'efficacité de 3 monothérapies : bêta-bloquant (Aténolol), salidiurétique (Hydrochlorothiazide) et inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine I (Captopril). Quarante-trois critères initiaux ont été analysés : 8 manométriques, 7 cliniques, 16 biologiques, 11 se rapportant à des épreuves d'effort statiques et dynamiques et la mesure des intervalles de temps systoliques. Nous avons comparé les répondeurs aux non-répondeurs et les répondeurs à chaque traitement entre eux. Nous avons également cherché pour chaque monothérapie une corrélation entre la réponse au traitement et chacun des critères préthérapeutiques.

La réponse à chaque monothérapie n'est pas significativement différente. L'analyse statistique (* : $p < 0,05$; ** : $< 0,02$; *** : $< 0,01$) n'a pas fait apparaître la différence entre les répondeurs à chacun des trois traitements à l'exception de l'Activité Rénine Plasmatique (ARP) après stimulation par le Furosémide trouvée significativement plus élevée chez les répondeurs à l'Aténolol que chez les répondeurs au Captopril (*), et du rapport ARP debout/ARP couché trouvé plus élevé chez les répondeurs à l'Aténolol que chez les répondeurs au Captopril (*) et plus bas chez les répondeurs que chez les non répondeurs à l'Aténolol (*).

Une corrélation (directe : + ou inverse : -) statistiquement significative a été observée entre :

- la variation de la pression artérielle moyenne (PAM) en décubitus sous Aténolol et l'ARP en orthostatisme (-, **), l'uricémie (+, *), les variations de la Pression Artérielle Systolique (PAS), de la PAM et de l'index de consommation myocardique d'oxygène (ICO) sous effort dynamique (+, *).

- les variations de la PAM debout sous Aténolol et les valeurs initiales de la PAD, de la PAM (+, **) et de la fréquence cardiaque (FC) (-, ***).

- les variations de la PAM en décubitus sous hydrochlorothiazide et les variations de la PAS (+, **), de l'ICO sous effort dynamique (+, *) et du rapport temps de pré-éjection/temps d'éjection ventriculaire gauche (PEP/LVET) (-, *).

- les variations de la PAM en décubitus sous Captopril et la valeur initiale de la PAD (+, *) le rapport PEP/LVET (+, ***) et la Prolactine plasmatique (+, ***).

- les variations de la PAM en orthostatisme sous Captopril et la valeur initiale de la PAD (+, ***), la FC (+, *) et le rapport PEP/LVET (+, ***).

Dans la limite de nos observations, l'efficacité thérapeutique était susceptible d'être prédite par des critères selon les cas manométriques, mécanographiques, ou biologiques : valeurs élevées initiales de PAD et/ou PAM (Aténolol, Captopril) ; élévation importante de PAS et ICO sous effort dynamique (Aténolol, diurétique) ; rapport PEP/LVET élevé (Captopril) ou bas (diurétique) ; élévation de l'uricémie (Aténolol) et de la Prolactinémie (Captopril). L'hyperuricémie absolue ou relative pourrait être le témoin de la

redistribution intrarénale du flux sanguin aux stades initiaux des hypertensions artérielles essentielles, le rein étant un des points d'impact possible des bêta-bloquants.

Le fait que le taux de Prolactine (reflet pour certains de l'activité dopaminergique centrale) prédise l'efficacité du Captopril pourrait constituer un argument en faveur d'une action centrale de ce médicament.

Nous n'avons pas retrouvé de dépendance entre les niveaux d'ARP et d'aldostérone plasmatique avant et après stimulation, et la réponse aux trois monothérapies. L'étude du rapport ARP stimulée/ARP de décubitus ainsi que celle des critères précédents méritent d'être étendues à un effectif plus important.

Le Président de la Thèse

Professeur J. NORMAND

Le Doyen de l'U.E.R. LYON NORD

Docteur Y. MINAIRE

Maître de Conférences Agrégé

Vu et Permis d'Imprimer

LYON, le 11 SEPTEMBRE 1980

Le Président de l'Université Claude BERNARD

LYON I - Professeur D. GERMAIN

ANNEXE OBSERVATIONS

1 - CAS... René 47 ans

- H.T.A. découverte à 28 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA rénovasculaire : sténose ostiale de l'artère rénale gauche.
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 2 comprimés par jour.

2 - CZE... Lucienne 44 ans

- H.T.A. découverte à 32 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 2 comprimés par jour.

3 - DEM... Pierre 20 ans

- H.T.A. découverte à 19 ans
- Absence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 1 comprimé par jour.

4 - DIC... André 44 ans

- H.T.A. découverte à 15 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 1 comprimé par jour.

5 - LOR... Pierre 32 ans

- H.T.A. découverte à 18 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 1 comprimé par jour.

6 - MAR... Georges 32 ans

- H.T.A. découverte à 23 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA.
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 2 comprimés par jour.

7 - MOR... Suzanne 55 ans

- H.T.A. découverte à 52 ans
- Absence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : essentielle
- Insuffisance rénale : clearance de la créatinine 52 ml/mn
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 2 comprimés par jour.

8 - NEA... Christian 52 ans

- H.T.A. découverte à 52 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 1 comprimé par jour.

9 - PLA... Louis 54 ans

- H.T.A. découverte à 54 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Insuffisance rénale sur rein droit unique (clearance de la créatinine 44 ml/mn).
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 1 comprimé par jour.

10- ROC... Madeleine 47 ans

- H.T.A. découverte à 47 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 2 comprimés par jour.

11- ROD... Pierre 50 ans

- H.T.A. découverte à 50 ans
- Absence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : polykystose rénale familiale sans insuffisance rénale.
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 1 comprimé par jour.

12- RODR... Jeanine 31 ans

- H.T.A. découverte à 28 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Insuffisance rénale : clearance de la créatinine 57 ml/mn
- Stade II de l'OMS
- Traitement : Aténolol 2 comprimés par jour. Le traitement a dû être arrêté en raison d'une maladie de Reynaud.

13 - TOUR... André 39 ans

- H.T.A. découverte à 39 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA réno-vasculaire par sténose serrée des 2 artères rénales.
- Insuffisance rénale : clearance de la créatinine : 76 ml/mn
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 2 comprimés par jour.

14 - COL... Roger 48 ans

- H.T.A. découverte à 44 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 1 comprimé par jour.

15 - FRE... Bernard 32 ans

- H.T.A. labile découverte à 32 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 2 comprimés par jour.

16 - IAC... Angèle 61 ans

- H.T.A. découverte à 50 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 2 comprimés par jour.

17 - LEU... Roger 60 ans

- H.T.A. découverte à 50 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'H.T.A.
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 2 comprimés par jour.

18 - LIT... Renée 50 ans

- H.T.A. découverte à 49 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA rénovasculaire : sténose de l'artère rénale droite d'allure dysplasique.
- Insuffisance rénale : clearance de la créatinine 58 ml/mn
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 2 comprimés par jour.

19 - SAL... Marcel 42 ans

- H.T.A. découverte à 38 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA d'origine rénale (hyalinose segmentaire et focale).
- Insuffisance rénale : clearance de la créatinine 54 ml/mn
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 2 comprimés par jour.

20 - PAT... Didier 25 ans

- H.T.A. labile découverte à 17 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 1 comprimé par jour.

21 - TAM... Daniel 25 ans

- H.T.A. découverte à 22 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Aténolol 1 comprimé par jour.

22 - BEA... Joseph 49 ans

- H.T.A. labile découverte à 16 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Hydrochlorothiazide 50 mg par jour.

23 - BRI... Paulette 60 ans

- H.T.A. découverte à 54 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle probable - Hématurie microscopique associée.
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Hydrochlorothiazide 50 mg par jour.

24 - CUB... Paul 35 ans

- H.T.A. découverte à 35 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Hydrochlorothiazide 50 mg par jour.

25 - DEF... Christian 48 ans

- H.T.A. découverte à 42 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : hydrochlorothiazide 50 mg par jour.

26 - DES... Jeanine 49 ans

- H.T.A. découverte à 44 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Hydrochlorothiazide 50 mg par jour.

27 - PER... Paul 40 ans

- H.T.A. découverte à 39 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Hydrochlorothiazide 100 mg par jour

28 - ROD... Raymond 45 ans

- H.T.A. découverte à 44 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Hydrochlorothiazide 100 mg par jour.

29 - BEC... François 50 ans

- H.T.A. découverte à 42 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Hydrochlorothiazide 100 mg par jour.

30 - MAL... Maria 48 ans

- H.T.A. découverte à 45 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : pyélonéphrite chronique bilatérale
- Insuffisance rénale : clearance de la créatinine : 52 ml/mn
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Hydrochlorothiazide 100 mg par jour.

31 - PER... Antoine 24 ans

- H.T.A. découverte à 24 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Hydrochlorothiazide 100 mg par jour.

32 - BER... Louise 67 ans

- H.T.A. découverte à 64 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Insuffisance rénale : clearance de la créatinine : 58 ml/mn
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Captopril 150 mg par jour.
Arrêt du traitement après 4 mois en raison d'un érythème avec prurit généralisé.

33 - DOU... Gérard 33 ans

- H.T.A. découverte à 30 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : essentielle.
- Insuffisance rénale : clearance de la créatinine : 73 ml/mn
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Captopril 150 mg par jour.

34 - FER... Gilbert 39 ans

- H.T.A. découverte à 38 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Captopril 75 mg par jour.

35 - MAL... Joséphine 59 ans

- H.T.A. découverte à 55 ans
- Pas d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade II de l'OMS
- Traitement : Captopril 75 mg par jour.

36 - SER... Brigitte 23 ans

- H.T.A. découverte à 21 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Captopril 75 mg par jour.

37 - SIM... Georges 60 ans

- H.T.A. découverte à 50 ans
- Présence d'antécédents familiaux d'HTA
- Etiologie probable : HTA essentielle
- Stade I de l'OMS
- Traitement : Captopril 75 mg par jour.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ANDREJAK M., FOURNIER A., HARDIN JM., LAMBREY G., DE FREMONT JF., COEVOET B.
Les bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle.
Coeur Med. Int. 1978, 3, 381-400.

- 2 - ALHENC-GELAS F., PLOUIN P.M., DUCROCQ M.B., CORVOL P., MENARD J.
Comparison of the antihypertensive and hormonal effects of a cardioselective beta-blocker, Acebutolol, and diuretics in essential hypertension.
Am. J. Med., 1978, 64, 1005-1012.

- 3 - ARONOW WS, FERLINZ J., DEL VICARIO M., MOORTHY K., KING J., KASIDY J.
Effect of Timolol versus propranolol on hypertension and haemodynamics
Circulation, 1976, 54, 47-51.

- 4 - ATLAS S.A., LARAGH T.H., SEALEY J.E., MOON C.
Plasma renin and "prorenin" in essential hypertension during sodium depletion, beta-blockade and reduced arterial pressure
Lancet, 1977, 2, 785-789.

- 5 - BARRITT D.W., MARSHALL A.J.
Beta-blockade in essential hypertension : an analysis of response to oxprenolol.
Br. Heart. J., 1977, 39, 825-828

- 6 - BENGTSSON C.
Comparison between Alprenolol and chlorthalidone as antihypertensive agents.
Acta Med. Scand., 1972, 191, 433.

- 7 - BIO-RAD LABORATORIES
Catecholamines by Column Test for measuring certain urinary biogenic amines.
Instruction Manual, 1975.

- 8 - BIZOLLON C.A., RIVIERE J.F., FRANCHIMONT P., FAVRE A., CLAUSTRAT B.
A solid - phase radioimmunoassay for plasma aldosterone.
Steroïdes, 1974, 23, 809.

- 9 - BRAVO E.L., TARAIZI R.C., DUSTAN H.P., LEWIS J.W.
Dissociation between renin and arterial pressure responses to beta-adrenergic blockade in human essential hypertension.
Circ. Res., 1975, 36 (suppl. I) 1241-1247

- 10 - BRAVO E.L., TARAZI R.C.
 Converting enzyme inhibition with an orally active compound in hypertensive man.
 Hypertension, 1979, 1, 39-46.
- 11 - BROOKS C.S., JOHNSON C.A., KOTCHEN J.M., KOTCHEN T.A.
 Diuretics therapies in low renin and normal renin essential hypertension.
 Cl. Pharm. Ther., 1977, 22, 14-20
- 12 - BRUNNER H.
 The antihypertensive effect of beta blockers in "beta blockers - present status and future prospects" (p 19-33)
 W. Schweizer, Hans Huber Publ, Bern, 1974.
- 13 - BUHLER F.R., LARAGH J.H., BAER L., VANGHAN E.D. and BRUNNER H.R.
 Propranolol inhibition of renin secretion
 N. Engl. J. Med., 1972, 287, 1209-1214.
- 14 - BUHLER F.R., LARAGH J.H., VAUGHAN E.D., BRUNNER H.R., GABRAS H., BAER L.
 Antihypertensive action of propranolol- specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension.
 Amer. J. Cardiol., 1973, 32, 511-522
- 15 - BUHLER F.R., BURKART F., LUTOLD B.E., KUNG M., MARBET G. et PFISTERER M.
 Antihypertensive beta-blocking action as related to renin and age : a pharmacologic tool to identify pathogenic mechanisms in essential hypertension.
 Amer. J. Cardiol. 1975, 36, 653.
- 16 - BÜHLER F.R., MARBET G., PATEL U., BURKART F.
 Renin suppressive potency of various beta-adrenergic blocking agents at supine rest and during up right exercise.
 Clin. Sci. Mol. Med., 1975, 48, 61-64.
- 17 - BÜHLER F.R., LUTOLD B.E.
 Rôle de la rénine et de l'âge dans un traitement antihypertenseur basé essentiellement sur les bêta-bloquants.
 In : Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker (p 289) 1976.
- 18 - BÜHLER F.R., LUTOLD B.E.
 A beta-blocker based antihypertensive drug program guided by age and renin
 Aust. N.2 J. Med, 1976, 6 = suppl. 3 = 29.
- 19 - BÜHLER
 Concepts dans le traitement de l'hypertension.
 Excerpta Medica (p 88) 23 juin 1976.

- 20 - CASE D.B., WALLACE J.M., KEIM H.J. et coll.
Possible role of renin in hypertension as suggested by renin-sodium profiling and inhibition of converting enzyme.
N. Engl. J. Med, 1977, 296, 641-646.

- 21 - CASE B., STEVEN A.A., LARAGH J.H., SFALY J.E., SULLIVAN P.A., Mc KINSTY DN
Expérience clinique du blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone par un inhibiteur oral de l'enzyme de conversion (SQ 14225, Captopril) chez les patients hypertendus.
Acq. Nouv. Path. Cardio-vasc., 1979, 21, 359-377.

- 22 - CASE David B., STEVEN A. Atlas, LARAGH John H., SEALY Jean E., SULLIVAN Patricia A., Mc KINSTY Doris N.,
Expérience clinique du blocage du système rénin-angiotensine-aldostérone par un inhibiteur oral de l'enzyme de conversion (SQ 15225, Captopril) chez les patients hypertendus.
Acq. Nouv. path. Cardio-vasc. 1979, 21, 359-377.

- 23 - CASE D.B., WALLACE J.M., KEIM H.J., et Coll.
Estimating renin participation in hypertension : superiority of converting enzyme inhibitor over saralasin.
Am. J. Med., 1976, 61, 790-796

- 24 - CIER J.F.
La physiologie du système rénine-angiotensine.
J. Physiol., Paris, 1979, 75, 179-193.

- 25 - CODY R.J., TARAIZI R.C., BRAVO E.L., FOUAD F.M.
Haemodynamics of orally - active converting enzyme inhibitor (SQ 14225) in hypertensive patients.
Clin. Sci. Mol. Med. 1978, 53, 453-459.

- 26 - CORVOL P., HOUDE M., MENARD J., MILLIEZ P.
Le système rénine-angiotensine-aldostérone chez les sujets hypertendus.
Nouv. Presse Méd., 1977, 28, 2483-2487.

- 27 - DALLOCHIO M., CLEMENTY J.
Hypertension artérielle modérée. Quel traitement ?
Ann. Cardiol. Angéiol. 1979, 28 - 41-45.

- 28 - DALLOCHIO M., CLEMENTY J., DANY F.
Plan des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle.
Nouv. Presse Med. 1978, 31, 2785-2788

- 29 - DAVIS J., JOHNSON J.
Evidence for an intra renal beta-receptor in the control of renin release.
Vith International congress of nephrology, 1975, 552.

- 30 - DEBRU J.L., MIKLER F., GRUBIER M., CAU G., MULIER J.M., MALLION J.M.
Etude au repos et à l'effort de l'action du Pindolol sur une série de sujets hypertendus.
Ann. Cardiol. Angéiol. 1976, 25, 393-397
- 31 - DEBRU J.L., DOYON B., MORIN B., PERDRIX A., MALLION J.M.
Les données de l'étude du profil tensionnel d'effort chez les sujets hypertendus, avant et après traitement.
Nouv. Presse Med., 1978, 31, 2777-2782.
- 32 - DE CHAMPLAIN J.
The sympathetic system in hypertension
Clin. Endocrinol. Metab., 1977, 6, 633-655
- 33 - DISTLER A., KEIM H.J., CORDES U., PHILIPP T., WOLFF H.P.
Sympathic responsiveness and antihypertensive effect of beta receptor blockade in essential hypertension.
Am. J. Med, 1978, 64, 446-451
- 34 - DRAYER J., KLOPPENBORG P.W.C., FESTEN J. et al
Inpatient comparison of treatment with chlorthalidone, spironolactone and propranolol in normoreninemic essential hypertension.
Am. J. Cardiol. 1975, 36, 716.
- 35 - DUCROCQ MB, DEGOULET P., CHARPENTIER A., CORVOL L., MENARD J.
Le test à l'Acébutolol dans l'hypertension artérielle modérée.
Nouv. Presse Méd. 1975, 4, 3268.
- 36 - Editorial Catecholamines in essential hypertension
Lancet, 1977, 1, 1088-1090
- 37 - ESLER M., ZWEIFLER A., RANDALL O., JULIUS S., DE QUATTRO V.
Agreement among three different indices of sympathetic nervous system activity in essential hypertension.
Mayo Clin. Proc., 52, 379-382.
- 38 - FRIEDLANDER D.H.
Comparison of Captopril with propranolol in the treatment of essential hypertension.
Med. J. Aust., spec. suppl. 1979, 2, XXX-XXXII
- 39 - FRITEL D.
Traitement par le timolol de l'hypertension artérielle légère ou modérée.
Sem. Hop. Paris 1978, 54, 1243-1246.
- 40 - GARRARD C.J., WEISSLER A.M., DODGE H.T.
The relationship of alteration in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease.
Circulation, 1970, 42, 455-462.

- 41 - GAVRAS H., BRUNNER HR., TURINI G.A., et al.
Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor SQ 14225 in man.
N. Engl. J. Med. 1978, 298, 991-996
- 42 - GUEDON J., LUCSKO M., CHAIGNON M.
Traitement de l'hypertension artérielle par le Pindolol
Nouv. Presse Méd., 1976, 8, 511-512.
- 43 - HAMET P., KUCHEL O., CUCHE J.L., BOUCHER R., GENEST J.
Effect of propranolol on cyclic AMP excretion and plasma renin activity in labile essential hypertension.
Can. Med. Assoc. J., 1973, 109, 1099-1103.
- 44 - HANSON L., ZWEIFLER A.J., JULIUS S., ELLIS C.N.
Propranolol therapy in essential hypertension - observations on predictability of therapeutic response.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1974, 10-79.
- 45 - HOEL B.L., LERENTSEN E., LUND-LARSEN P.G.
Haemodynamic responses to sustained hand-grip in patients with hypertension
Acta Med. Scand., 1970, 188, 491-495
- 46 - HOLLAND O.B., GOMEZ-SANCHEZ C.E.
Prolactin in hypertension
Lancet 1977, 1033
- 47 - HOLLIFIELD J.W., SHERMAN R., ZWAAG R.V. et al
Proposed mechanisms of propranolol's antihypertensive effect in essential hypertension.
N. Engl. J. Med., 1976, 295, 68.
- 48 - HOROVITZ Z.P.
Development of angiotensin converting enzyme inhibitor
Med. J. Aust. Spec. Supp. 1979, 2, III-IV
- 49 - IISALO E., LEHTONEN A.
Predictive value of sympathetic cardiovascular reflexes and urinary catecholamines when selecting patients for antihypertensive treatment with beta-adrenargic blocking drugs.
Ann. Clin. Res., 1975, 7, 71.
- 50 - JENKINS A.C., Mc KINSTY PH. D.
Review of clinical studies of hypertensive patients treated with Captopril.
Med. J. Aust., Spec. Supp. 1979, XXXII - XXXVII

- 51 - JOHNSTON C.I., ANAVEKAR N., CHUA K.G., LOUIS W.J.
Plasma renin and angiotensin levels in human hypertension following treatment.
Clin. Sci. Mol. Med., 1973, 45, 287-290.
- 52 - JOHNSTON C.I., Mc GRATH B.P., MATTHEWS P.G.
Comparaison of the hormonal effects of Captopril (SQ 14225) and hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension.
Med. J. Aust. Spec. Suppl. 1979, 2 : XVII-XXII
- 53 - KARLBERG B.E., KAGEDAL B., TEGLER L., TOLAGEN, BERGMAN B.O.
Controlled treatment of primary hypertension with propranolol and spironolactone.
Amer. J. Cardiol., 1976, 37, 642-649.
- 54 - KARLBERG B.E., TOLAGEN K.
Different antihypertensive effect of beta-blocking drugs in low, normal and high renin hypertension.
Amer. J. Med. 1976, 60, 891-896.
- 55 - KINHAL V., DAS G., TALMERS F.N.
Systolic time intervals in asymptomatic hypertensive patients before and after treatment (abstr.)
Clin. Res. 1978, 26, 698 A.
- 56 - LAGRUE G., GUMPELSON A., KAZANDJAN, GRILLOT A.
Effets antihypertenseurs du maléate de Timolol
Sem. Hop. Paris, 1978, 54, 929-932.
- 57 - LAKE C.R., ZIEGLER M.G., KOPIN I.J.
Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man.
Life Sci, 1976, 18, 1315-1325
- 58 - LARAGH
Vasoconstriction volume analysis for understanding and treating hypertension : the use of renin and aldosterone profiles.
Am. J. Med., 1973, 55, 261-274.
- 59 - LARAGH J.H.
Modern system for treatment of high blood pressure based on renin profiling and vasoconstriction - volume analysis : A primary role for beta blocking drugs such as propranolol.
Am. J. Med., 1976, 61, 797.
- 60 - LARAGH JH, LETCHER R.L., PICKERING T.G.
Renin profiling for diagnosis and treatment of hypertension.
J.A.M.A., 1979, 2, 151-156.

- 61 - LARAGH John H.
Le système rénine dans l'hypertension artérielle, du doute à la réalité
le blocage de l'enzyme de conversion pour l'analyse et le traitement.
Acquisit. Nouv. Path. Cardio-vasc. 1979, 21, 295-311
- 62 - LARDOUX H., KREFT C., CORVOL P., MENARD J., MILLIEZ P.
Peut-on prédire l'action antihypertensive d'un bêta-bloquant par
une antiangiotensine ?
Nouv. Presse Méd. 7, n° 31.
- 63 - LEONETTI G., MAYER G., MORGANTI A., TERZOLI L., ZANCHETTI A., MORSELLI P.L.
DI SALLE E., CHIDSEY C.A.
Blood pressure decrease and responsiveness to renin release stimuli under
increasing doses of propranolol in patients with essential hypertension.
Clin. Sci. Mol. Med. 1975, 48, 77-79
- 64 - LEVENSON J., SIMON A., TEMMAR M., SAFAR M.
Action antihypertensive du Captopril : étude hémodynamique.
Nouv. Presse Méd., 1980, 9, 617-619
- 65 - LEWIS RP, LEIGHTON RF, FORESTER WF, WEISSLER AM
Systolic time intervals.
Non invasive Cardiology, edited by Weissler - New York, Grune and Stratton,
1974, 301-368
- 66 - Mc GIFF JC, NASJLETTI A.
Kinins, renal function and blood pressure regulation
Fed. Proc., 1976, 35, 172.
- 67 - Mc GIFF J.C., ITSKOVITZ H.D., TERRAGNO A. et al.
Modulation and mediation of the action of the renal kallikrein-
kinin system by prostaglandins
Fed. Proc. 1976, 35, 175
- 68 - Mc NEIL J.J., ANDERSON A., CHRISTOPHIDIS N. et Coll.
Comparison of Captopril and hydrochlorothiazide in the treatment
of moderate hypertension.
Med. J. Aust. Spec. Suppl., 1979, 2, XXII-XXIV
- 69 - MATTHEWS P.G., JOHNSTON C.I.
Changes in endogenous circulating angiotensin and bradykinin after
inhibition of converting enzyme(kininase II).
Med. J. Aust. Spec. Suppl., 1979, 2, XII-XV
- 70 - MEEKERS J., MISSOTTEN A., FAGARD R.H., DEMUYNCK D. et coll.
Predictive value of various parameters for the antihypertensive effect
of the beta-blocker ICI 66.082
Arch. Int. Pharmacodyn., 1975, 213-294

- 71 - MEISEL C., DESTREGUIL D., GODEAU P.
Mesure de la rapidité de l'action hypotensive de l'Acébutolol sur des patients ambulatoires.
Sem. Hop. Paris, 1976, 54, 925-928
- 72 - MENARD J., BRETAGNA X., NGUYEN PT, DEGOULET P., CORVOL P.
Rapid identification of patients with essential hypertension sensitive to Acébutolol.
Amer. J. Med., 1976, 60, 886-890.
- 73 - MICHELAKIS A.M., Mc ALLISTER R.G.
The effect of chronic adrenergic receptor blockade on plasma renin activity in man.
J. Clin. Endocr. 1972, 34, 386-394.
- 74 - MODLINGER R.S., GUTKIN M.
Plasma prolactin in essential and renovascular hypertension.
J. Lab. Clin. Med., 1978, 91, 693-697
- 75 - MORGAN TO, ROBERTS R., CARNEY Sc et al.
Beta-adrenergic receptor blocking drugs, hypertension and plasma renin.
J. Clin. Pharmacol., 1975, 2, 159
- 76 - NILLIUS S.J.
Prolactin.
Acta Endocr. Suppl. 216, 1978, 88, 99-110
- 77 - NILSON O.R., KARLBERG B.E., OHLSSON O., THULIN T., TOLAGEN K.
Atenolol administred once daily in primary hypertension. Effects on blood pressure in relation to plasma renin activity.
Acta Med. Scand., 1979, 206, 303-308.
- 78 - PETRIE J.C., GALLOWAY D.B., WEBSTER J. et al.
Atenolol and Bendrofluazide in hypertension.
Br. Med. J., 1975, 2, 133
- 79 - PLOTNICK G.D., FISHER M.L., HAMILTON J.H., ROBINSON M., CARLINER N.H.
JANOWSKI A.H., HAMILTON B.P.
Pindolol in the treatment of hypertension. Systolic time intervals as a predictor of response to beta receptor blockade.
Am. J. Card., 1980, 45, 614-620
- 80 - PLOUIN PF, COMOY E., BOHUON C., CORVOL P., MENARD J.
Activité rénine et noradrenaline plasmatiques au cours du traitement antihypertenseur par l'acébutolol.
Nouv. Presse Med., 1978, 23, 1905-1909.

- 81 - SASSARD J., VINCENT M., ANNAT G., BIZOLLON C.A.
A kinetic study of plasma and aldosterone during changes of posture in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976, 42, 20.
- 82 - SHARPE D.N.
Comparison of Captopril with hydrochlorothiazide in the treatment of mild and moderate essential hypertension.
Med. J. Aust. Spec. Supp., 1979, 2, XXIV-XXVI
- 83 - SHAW D.J., ROTHBAUM D.A., ANGELL C.S., SHOCK N.W.
The effects of age and blood pressure upon the systolic time intervals in males aged 20-89 years.
J. Gerontol. 1973, 28, 133-139
- 84 - SHEFFIELD L.T., ROCTMAN D.
Stress testing methodology
Prog. Cardiovasc. dis. - 1976, 19, 33-49.
- 85 - STAROUKINE M., DELWICHE F., TELERMAN M., VERNIORY A.
Le rôle du système rénine-angiotensine dans l'hypertension artérielle. Résultats de l'étude des effets d'un bêta-bloquant, le Sotalol.
Acta Clinica Belgica, 1977, 3, 191-193.
- 86 - STOKES G.S., WEBER M.A., SMITH J.V., GAIN J.M.F.
Double blind cross over study of propranolol and spironolactone in hypertension and plasma renin measurement in relation to therapeutic effect.
In M.P. Sambhi Ed. Stratton "systemic effects of antihypertensive agents" p. 265-284). Intercontinental medical book Co, publ., New York 1976.
- 87 - STOKKELAND O.M., SANGVIK K., LINDSETH DITLEFSEN E.M.
A comparative study of Metoprolol and trichlormethiazide in hypertension.
Cur. Therp. Res., 1975, 18, 755.
- 88 - STUMPE K.O., KOLLOCH R., VETTER H., GRAMMAN W., KRÜCK F. et al.
Acute and long term studies of the mechanism of action of beta blocking drugs in lowering blood pressure.
Ann. J. Med., 1976, 60, 853-865.
- 89 - STRUMPE K.O., KOLLOCH R., HIGUCHI M., KRÜCK F., VETTER H.
Hyperprolactinaemia and antihypertensive effect of Bromocriptine in essential hypertension. Identification of abnormal central dopamine control
Lancet, 1977, 211-214.
- 90 - STUMPE K., VETTER H., KRUCK F.
Effect of beta adrenergic blockade on blood pressure and diurnal rhythm of renin, aldosterone and cortisol secretion in essential hypertension
VIth International Congress of Nephrology, 1975, 516.

- 91 - SULLIVAN J.M., GINSBURG B.A., RATTSTE et al
Hemodynamic and antihypertensive effects of Captopril an orally active
angiotensin converting enzyme inhibitor.
Hypertension, 1979, 1, 397-401
- 92 - VAN HERWAARDEN C.L.A., FENNIS J.F.M., VAN'T LAAR A.
Effects of B₁ selective and non selective beta-blockade on blood pressure
plasma renin activity and plasma aldosterone in hypertensive patients.
Neth J. Med., 1979, 22, 17-22.
- 93 - VERNIORY A., STAROUKINE M., TELERMAN M., DELWICHE F.
Effect of Sotalol on arterial blood pressure and renine angiotensin
system in hypertensive patients.
Excerpta Medica International Symposia 1974, p. 36-45.
- 94 - VETERANS
Administration cooperative study group in hypertensive agents - Propanolol
in treatment of essential hypertension.
J. Amer. Med. Assoc., 1977, 237, 2303-2310.
- 95 - VINCENT M., SASSARD J., CIER J.F.
Methode rapide de détermination radio-immunologique de l'activité
rénine du plasma.
Rev. Eur. Et. Clin. Biol., 1972, 17, 1001
- 96 - VON BAHR C., COLLSTE P., HAGLUNG K.
Blood pressure, plasma renin activity, beta blockade and cardioselective
beta blocking drugs,
N. Engl. J. Med. 1976, 294, 1181.
- 97 - WHITWORTH J.A., WALTER N.M.A., KINCAID-SMITH P.
Clinical trial of an orally administred converting enzyme inhibitor
(Captopril).
Med. J. Austr. Spec1. Suppl. 1979, 2, XXVII-XXX
- 98 - WINER N., CHOKSHI D.S., YOON M.S., FREEDMAN A.D.
Adrenergic receptor mediation of renin secretion.
J. Clin. Endocrinol. 1969, 29, 1168-1175
- 99 - WOODS J.W., PITTMAN A.W., PULLIAM C.C. et al.
Renin profiling in the treatment of hypertension
N. Engl. J. Med. 1976, 294, 1137
- 100- WILCOX R.G.
Randomised study of six beta-blockers and a thiazide diuretic in essential
hypertension.
Br. Med. J. 1978, 2, 383-385.

- 101- ZANCHETTI A., STELLA A., LEONETTI G., MORGANTI A., TERZOLI L.
Contrôl of renin release : a review of experimental evidence and clinical implications.
Amer. J. Cardiol., 1976, 37, 675-691
- 102- ZANCHETTI A.
Considérations physiopathologiques et cliniques dans le traitement de l'hypertension.
Ann. Cardiol. Angéiol., 1979, 1, 1-4.
- 103- ZWEIFFLER A., ESLER M.
Blood pressure, renin activity and heart rate changes during propranolol therapy of hypertension.
Am. J. Cardiol., 1977, 40, 105-109.

